FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

124

ANNÉE 1974-1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur Alain Daniel LE GROUMELLEC

Externe des Hopitaux de Paris

né le 25 Février 1944 à PARIS XII[e]

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DE LA PO_2 50

(Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène)

chez les insuffisants respiratoires chroniques

Président : Monsieur le Professeur H. BROCARD

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0016

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNÉE 1974-1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur Alain Daniel LE GROUMELLEC

Externe des Hopitaux de Paris

né le 25 Février 1944 à PARIS XII[e]

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DE LA PO_2 50

(Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène)

chez les insuffisants respiratoires chroniques

Président : Monsieur le Professeur H. BROCARD

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E P I E R R E E T M A R I E C U R I E

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

Doyen : Mr. DEBRAY J.

MM.	Professeurs titulaires
ANDRE R.	Hématologie
BRICOUT F.	Bactério-virologie
BRISSAUD H.	Pédiatrie
BROCARD H.	Pneumologie
CATINAT J.	Cardiologie
CERBONNET	Chirurgie
CHALUT J.	Radiologie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT Ph.	Chirurgie Infantile
CONTAMIN Fr.	Neurologie
CONTE M.	Médecine
DAGUET G.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
DECROIX G.	Pneumologie
DRY J.	Médecine
DUHAMEL G.	Hématologie
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GIRARD F.	Physiologie
GOSSET J.	Chirurgie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine Expérimentale-Immuno.
LOYGUE J.	Chirurgie
MALAFOSSE M.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MILHAUD G.	Biophysique
NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anat.Pathologique
PERRAULT M.	Médecine
PICARD J.	Biochimie
PIERON R.	Pneumologie
POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
POLONOVSKI J.	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
SALMON Ch.	Immunologie
N	Obstétrique

MM.	Professeurs sans chaire
ARDAILLOU R.	Physiologie
ATTAL Cl.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie
CHEYMOL G.	Pharmacologie
GUIRAUDON G.	Anatomie
LASFARGUES G.	Pédiatrie
ROUX Ch.	Embryologie
WARGON H.	Méd. Expérimentale
WEINMANN S.	Biochimie

MM.	Maitres de Conférences Agrégés
AKOUN G.	Pneumologie
ALBY J.M.	Psychiatrie
AMSTUTZ P.	Réanimation
APOIL A.	Orth. Traum.
Mme ARON D.	Ophtalmo.
BARRITAULT L.	Biophysique
BAUX S.	Orth. Traum.
BIGOT R.	Radiologie
BODIN Fr.	Médecine
BOURY G.	Chirurgie
CHOUARD Cl.	O.R.L.
CLOAREC M.	Médecine
Mme COMBRISSON A.	Hémato-Imm.
COTIN G.	O.R.L.
DELIGNE P.	Anesthésiologie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie
GAUTIER H.	Physiologie
GOLDLUST D.	Radiologie
GRUNER M.	Chir. Infantile
GUILMET Cl.	Anesthésiologie
HERMAN D.	Médecine
HUGUET Cl.	Chirurgie
HUGUIER M.	Chirurgie
KRULIK M.	Médecine
LAUGIER A.	Radiothérapie
LEVY V.G.	Hépato-Gastro.
MENSCH B.l.	Biophysique
MERY J.Ph.	Néphrologie
Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
MONNIER J.P.	Radiologie
NAJMAN A.	Hématologie
NICOLLE M.	Neurologie
OPOLON J.	Hépato-Gastro.

PAQUELIN Fr.	O.R.L.
PISSARRO B.	Médecine Préventive
PRUDHOMME DE SAINT-MAUR P	.Anatomie Pathologique
RAMPINI Cl.	Biochimie
RICHARDET J.M.	Pédiatrie
ROLAND J.	Anatomie Pathologique
SALAT J.	Obstétrique
SANTARELLI J.	Obstétrique
TOURNIER G.	Pédiatrie
VERGEZ P.	Bactériologie
WITCHITZ S.	Cardiologie
THOMAS M.	Médecine (ff)
N	Radiothérapie
N	Hépato-Gastro.
N	Ophtalmologie
N	Neurologie
N	Immunologie

Enseignants associés

M. ELLAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M. KIRSCH Fr.	Physiologie biochimique

Charges d'Enseignement

MM.

BENOIST	DUNET
BRUEZIERE	SALOMON
CASASSUS	SCETBON
COUVREUR	VERGOZ
CHRISTOL	

Attachés d'Enseignement

MM.

ANGLERAUD	DES LAURIERS
BAKOUCHE	MAY
BENAIM	MIGNOT
BLOCH MICHEL	Mme PANKOW
KIPMAN	ROBERT
LAURAS	SAUVAN
	SCHNEIDER

A notre Président de Thèse,

- Monsieur le Professeur H. BROCARD
  Professeur à titre personnel
  Service de Pneumo-Phtisiologie
  Université de PARIS VI
  Faculté de Médecine Saint-Antoine

  Médecin des Hôpitaux

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

qu'il veuille bien trouver ici
l'assurance de mes sentiments
reconnaissants et les plus
respectueux.

A Messieurs les Professeurs
Membres du Jury

qu'ils soient remerciés de l'honneur
qu'ils nous font en acceptant de
juger cette thèse, et assurés de
notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Y. DUHAMEL

Médecin Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie

du Centre Hospitalier P. CHUBERT de VANNES

dans le service duquel ce travail
a été réalisé

en remerciement pour l'aide précieuse
qu'il nous a apportée

en témoignage de l'attachement que
nous lui portons.

Au personnel médical et para-médical du
Service Laënnec de l'Hôpital P. CHUBERT de VANNES
et en particulier
Aux infirmières attachées au laboratoire des gaz du sang

pour leur précieux concours

A la mémoire de ma grand-mère

A la mémoire de mon grand-père

A mon grand-père et à ma grand-mère

A mes parents

A mes frères

A ma femme

A mes deux garçons : MARC et ERIC

A mes cousins

A tous les miens

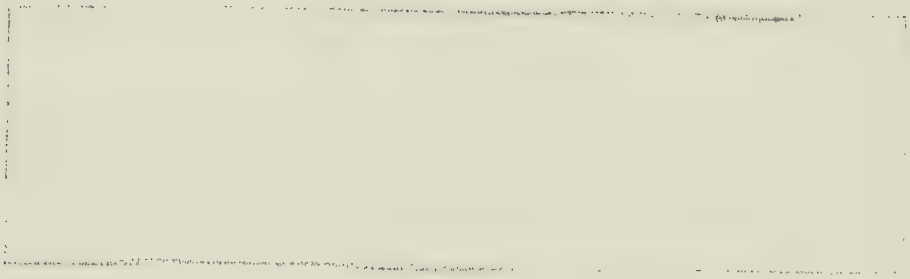
A mes Amis

Je leur dédie à tous cette thèse, en témoignage de ma profonde tendresse et de toute mon affection.

ETUDE DE LA PO_2 50

(Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène)

CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES



P L A N

Pages

INTRODUCTION 1

Première Partie : RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE 3

I - Définition de la respiration 4

II - Les différentes étapes de la respiration 5

1) L'étape ventilatoire 5

2) L'étape circulatoire 6

III - Transport de l'Oxygène 7

1) Le transport de l'O_2 sous forme dissoute 7

2) La fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine 7

3) Structure biochimique de l'hémoglobine 12

4) Les modificateurs de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène 19

a) le Ph

b) la pression partielle de CO_2

c) la température

5) Autres facteurs modifiant l'affinité de l'Hb pour l'O_2 23

a) facteurs autres que ceux entraînés par l'anoxi

b) facteurs rencontrés chez les insuffisants respiratoires (2-3 DPG)

6) Facteurs de variation du 2-3 DPG . 29

a) l'hypoxie

b) l'équilibre acido-basique

7) Modifications dues à l'existence dans le sang de carboxyhémoglobine 31

IV - Méthode d'investigation pour déterminer l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2 32

Deuxième Partie : MATERIEL ET METHODES 37

I - Matériel 38

II - Technique de mesure 39

III - Processus mathématique 41

Troisième Partie : LES SUJETS ETUDIES 46

I - Les sujets normaux 47

II - Les sujets insuffisants respiratoires .. 48

Quatrième Partie : RESULTATS 50

I - Les sujets normaux 51

A- Résultats obtenus 51
B- Commentaires 54
1) étude de l'âge
2) étude de la réserve alcaline
3) étude de la P 50 après correction de l'Hb CO
4) comparaison avec les chiffres habituels
5) comparaison suivant le sexe
6) comparaison entre les fumeurs et les non fumeurs
C - Conclusion de l'étude des sujets normaux 57

II - Les insuffisants respiratoires 58
A - Etude des résultats du premier jour 60
B - Etude des résultats entre la 12e et la 72e heure 65
C - Etude des résultats après le 3e jour 68

III - Insuffisants respiratoires sous oxygène continu 75

CONCLUSIONS 77

1) correction suivant le Ph et la P CO_2
2) influence de l'Hb CO
3) influence de l'hypoxémie
4) étude de l'influence du pH et de la P CO_2

BIBLIOGRAPHIE ..... I à IX

I N T R O D U C T I O N

L'insuffisance respiratoire est caractérisée essentiellement par l'hypoxémie, c'est-à-dire une saturation anormalement basse du sang artériel.

Logiquement l'hypoxémie débouchera sur une hypoxie, c'est-à-dire un ravitaillement défectueux des tissus et des cellules en oxygène.

Néanmoins cette éventualité est retardée par des mécanismes compensateurs.

a) La classique polyglobulie qui permet une augmentation de la capacité maximale de la combinaison de l'oxygène et de l'hémoglobine.

b) L'augmentation du débit cardiaque.

c) La diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

C'est ce dernier mécanisme que nous nous sommes efforcés d'étudier chez les insuffisants respiratoires chroniques, en fonction de l'hypoxémie et de l'équilibre acido-basique.

Pour cela, nous avons choisi comme technique, la méthode de la PO_2 50, c'est-à-dire la pression partielle d'oxygène exprimée en TORR pour obtenir une saturation à 50 % du sang des sujets que nous avons étudiés.

Il s'agissait d'une étude in vitro et nous nous sommes efforcés secondairement d'avoir une idée, même approximative de l'affinité in vivo qui est la plus importante en clinique.

Nous nous sommes donc efforcés au cours de ce travail de savoir s'il existait des modifications de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 chez les insuffisants respiratoires, et quels étaient les mécanismes en cause, et la valeur des modifications si elles existaient dans une lutte contre l'hypoxie que pourrait entraîner l'hypoxémie.

Première Partie

R A P P E L P H Y S I O - P A T H O L O G I Q U E

I) DEFINITION DE LA RESPIRATION

Contrairement à la définition trop simpliste de Littré pour qui "respirer, c'est aspirer l'air dans la poitrine et le repousser au dehors", pour les physiologistes, la respiration est la fonction qui assure les échanges gazeux entre la cellule et le milieu extérieur, c'est-à-dire qui permet à la fois d'acheminer l'oxygène aux cellules et d'évacuer l'anhydride carbonique en excès. (62)

REBOUL a résumé ainsi la respiration : "c'est l'ensemble des phénomènes observés au cours du transport de l'oxygène des fosses nasales aux crêtes mitochondriales, et du cheminement en sens inverse de CO_2." (62)

On comprend donc toute la complexité des phénomènes qui vont être mis en jeu, et les étapes successives que doit franchir l'oxygène pour arriver au niveau des tissus.

Un dysfonctionnement de l'une des étapes peut fausser le mécanisme, et entraîner des perturbations graves.

En réalité, dans la plupart des cas, l'organisme trouve une parade lorsque ce dysfonctionnement n'arrive pas trop brutalement et ne revêt pas d'emblée une gravité irréversible.

Nous verrons successivement les étapes parcourues par l'O_2 et à l'inverse par le CO_2.

II) LES DIFFERENTES ETAPES DE LA RESPIRATION

Il existe trois étapes principales : - ventilatoire
- circulatoire
- tissulaire

1) L'étape ventilatoire

L'inspiration normalement active et l'expiration normalement passive assurent le renouvellement de l'air alvéolaire dans des conditions basales. L'inspiration apporte un certain volume d'oxygène au niveau de l'alvéole et l'expiration en chasse un volume voisin de gaz carbonique.

Ainsi la composition du mélange gazeux alvéolaire est modifiée de façon permanente, mais le but de cette étape ventilatoire est le maintien à des valeurs constantes de la pression partielle d'oxygène au niveau de l'air alvéolaire ($P_A\ O_2$) qui est normalement d'environ 100 mm de mercure au niveau de la mer, et de la pression partielle du gaz carbonique au niveau de l'air alvéolaire ($P_A\ CO_2$) d'environ 40 mm de mercure au niveau de la mer.

C'est au niveau des alvéoles que se passent les échanges entre les milieux aérien et sanguin, uniquement par des phénomènes physiques de différence de pressions partielles des gaz.

Le courant s'établit, comme on le sait, du niveau de pression le plus élevé, vers le niveau de pression le plus bas.

A ce niveau, un mauvais renouvellement de l'air alvéolaire (ou un shunt) va entraîner une baisse de la pression partielle d'oxygène au niveau des gaz du sang, accompagnée ou non, d'une augmentation de la pression partielle de CO_2.

C'est la définition même de l'insuffisance respiratoire qui est à différencier complètement de la dyspnée sans perturbation des gaz du sang ; il s'agit alors, suivant l'expression de SADOUL, d'un "handicap respiratoire" ou d'une"incapacité ventilatoire" selon l'expression de ROSSIER.

L'insuffisance respiratoire peut avoir d'autres causes, mais nous nous limiterons volontairement à celles dont l'origine est ventilatoire, réalisée par les broncho-pneumopathies obstructives (B.P.C.O.).

2) L'étape circulatoire :

Elle est d'une importance capitale et relève de deux facteurs :

a) un facteur hémodynamique

C'est-à-dire , en fait, la vitesse de circulation du sang qui dépend d'une part, de la"pompe cardiaque", d'autre part, des vaisseaux.

Un obstacle au niveau de la "pompe cardiaque", une amputation du lit capillaire aboutiront au même résultat, c'est-à-dire à une diminution du débit cardiaque qui pourra ne se révéler qu'à l'effort.

b) Les facteurs sanguins :

Ces facteurs sanguins président au transport de l'oxygène ; nous allons les étudier plus particulièrement.

III) TRANSPORT DE L'O_2

1) Le transport de l'O_2 sous forme dissoute

On calcule le volume d'O_2 dissout dans le plasma en appliquant la loi de HENRY qui dit que ce volume dissout est proportionnel à la pression partielle du gaz avec lequel il est en contact, et au coefficient de solubilité de ce gaz.

Pour l'oxygène à une pression barométrique normale au niveau de la mer (760 mm de Hg), correspond une $P_A\ O_2$ de 100 mm de Hg, mais un coefficient de solubilité très faible de 0,0213 ml/mm Hg, à 38 ° , ce qui donne un volume d'O_2 dissout (en ml pour 100 ml de sang)

$$0{,}0213 \times \frac{100}{760} \times 100 = 0{,}30 \text{ ml}$$

L'O_2 dissout dans le sang représente donc une quantité négligeable dans ces conditions. L'oxygène transporté est donc lié essentiellement à l'hémoglobine.

2) La fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine (Hb)

Le transport de l'oxygène est directement lié à la présence de l'Hb ; cette molécule comprend des atomes de fer bivalent qui lui permettent de capter l'oxygène dissout physiquement suivant un processus d'oxygénation indépendant de tout système enzymatique.

La quantité d'O_2 fixée à l'Hb doit tenir compte de 2 facteurs :

- d'une part une molécule-gramme d'02 se fixe sur 16,7g d'Hb
- d'autre part, cette molécule-gramme représente 22,4 ml

Un gramme d'Hb peut donc fixer $\frac{22{,}4}{16{,}7} = 1{,}34$ ml d'O_2

C'est le pouvoir oxyphorique du sang.

Le pouvoir oxyphorique représente une quantité maxima d'O_2 fixé, rarement obtenue in vivo.

En fait, in vivo, l'Hb ne fixe qu'exceptionnellement cette quantité maxima qui est limitée par deux facteurs essentiels.

Facteurs limitants :

a) d'une part, la quantité d'Hb contenue dans le sang. L'unité retenue par l'usage est 100 ml de sang, contenant en moyenne 15 g d'Hb ; la quantité d'oxygène que peuvent fixer 100 ml de sang est de : 15 x 1,34 = 20 cm3 d'O_2.

En cas de polyglobulie, l'Hb augmente, atteignant par exemple 20 g pour 100 ml de sang.

La quantité maxima d'oxygène qui peut être alors fixée par 100 ml de sang est de :

20 x 1,34 = 27 cm3 d' O_2 ;

l'inverse est vrai, en cas d'anémie, soit :

10 x 1;34 = 13,4 cm 3 d'O_2 pour 100 ml de sang.

b) Le second facteur est représenté par le pourcentage de saturation de l'Hb.

La saturation se définit par la formule $\frac{Hb\ O_2}{Hb}$,

où Hb O_2 est l'oxyhémoglobine et Hb l'hémoglobine totale.

Cette saturation est liée à la pression partielle d'oxygène par la relation traduite par la courbe en "S" de BARCROFT.

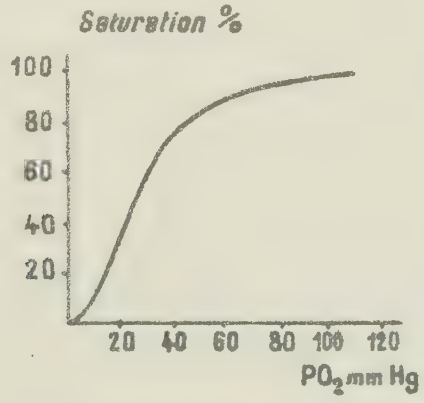


Fig.1 - Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine du sang humain adulte à Ph 7,40 - 38 °

D'après JOLY J.B. Rev. Prat. - 21 Juin 1971 - (30).

Cette courbe de forme sigmoïde représente l'équilibre entre la forme réduite (Hb réduite) et la forme oxygénée (Hb O_2). Pour les valeurs normales de la pression partielle d'O_2 au niveau de l'air alvéolaire, l'équilibre :

$$Hb + O_2 \rightleftharpoons Hb\ O_2$$

réaction découverte par PAUL BERT dès 1878, se déplace vers la droite et la majeure partie de l'hémoglobine se trouve sous forme oxygénée, soit 95 à 98 % d'hémoglobine oxygénée.

Au contraire, au niveau périphérique dans les capillaires, la pression partielle d'O_2 est abaissée ; l'équilibre de la réaction se déplace vers la gauche entraînant alors la libération d'O_2, qui sera capté par les tissus et par là-même, une diminution de la valeur de la saturation.

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine a une forme sigmoïde qui s'explique par le fait que la molécule d'hémoglobine est formée de quatre sous-unités dont les affinités pour l'oxygène sont différentes.

La combinaison de l'O_2 avec l'Hb se fait ainsi en quatre étapes successives qui ont chacune une constante de dissociation, et l'on peut détailler ainsi la réaction :

$$Hb_4 + O_2 \overset{K\ 1}{\rightleftharpoons} Hb_4\ O_2$$

$$Hb_4\ O_2 + O_2 \overset{K\ 2}{\rightleftharpoons} Hb_4\ O_4$$

$$Hb_4\ O_4 + O_2 \overset{K\ 3}{\rightleftharpoons} Hb_4\ O_6$$

$$Hb_4\ O_6 + O_2 \overset{K\ 4}{\rightleftharpoons} Hb_4\ O_8$$

Les constantes K 1, K 2, K 3, K 4 ont été mesurées :

K 1 = 1
K 2 = 1,76
K 3 = 1,31
K 4 = 17,7

Cette équation constitue l'hypothèse des composés intermédiaires d'ADAIR. Il est important de considérer la forme sigmoïde de la courbe de BARCROFT, car cette forme est bien adaptée à la triple fonction de prise en charge, transport et distribution de l'O_2.

En effet, la portion horizontale permet une bonne prise en charge, car la saturation oxyhémoglobinée reste bonne malgré une chute de la $P_{à}$ O_2 , donc une variation de la PO_2 n'entraîne qu'une modification minime de la quantité d'O_2 fixée par l'hémoglobine.

La portion verticale joue un rôle protecteur vis à vis des tissus ; une extraction importante de l'oxygène est possible pour des diminutions de pression veineuse d'oxygène relativement faibles.

Ainsi lorsque le sang décharge son oxygène dans les capillaires, la différence de pression entre sang et tissus reste donc élevée, ce qui favorise la diffusion de l'oxygène vers les tissus, donc le relargage de l'O_2 à ce niveau ; mais il faut, non seulement délivrer de l'oxygène aux tissus, mais le délivrer sous une certaine pression ; la pression de 25 TORR étant critique et incompatible avec la vie.

Le terme de puissance en oxygène peut être défini comme le produit du débit d'oxygène par la pression d'oxygène à laquelle il doit être délivré, (soit en première approximation la pression partielle du sang veineux ou P_v O_2).

Cette puissance passe par un maximum pour une valeur de la P_v O_2 qui pourrait correspondre à la P_v O_2 critique en dessous de laquelle l'apport d'O_2 est réduit.

On s'aperçoit que la courbe de BARCROFT est parfaitement adaptée à ses fonctions si on la compare par exemple avec la courbe de dissociation de la myoglobine.

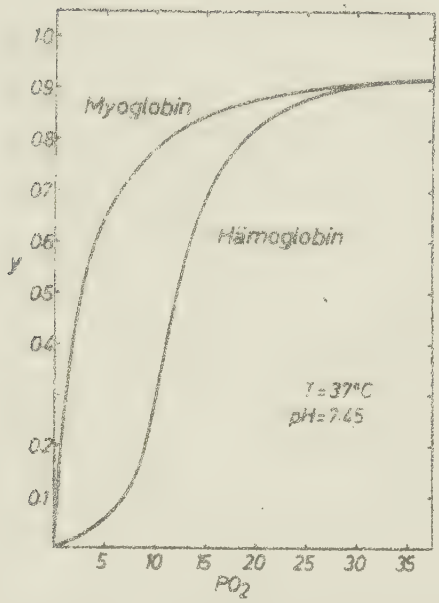


FIG. 2. — Courbes de fixation de l'oxygène à la myoglobine (courbe hyperbolique) et à l'hémoglobine (courbe sigmoïde).

D'après BAUER Ch. Poumon et Coeur - 1971 - (63)

On s'aperçoit de par cette courbe que la myoglobine est une remarquable réserve d'oxygène, mais elle serait un piètre transporteur d'O_2, car il faut, pour obtenir un relargage de l'oxygène, arriver à des valeurs de $P\ O_2$ très basses, incompatibles avec la vie.

Sur le plan quantitatif, maintenant, en ce qui concerne l'hémoglobine dans des conditions physiologiques à PCO_2 de 40 mm de Hg à Ph neutre : 7,40, et à température de 37° pour une pression partielle d'oxygène de 100 mm de Hg, la saturation est de 97,5 % chez le sujet normal. Jusqu'à la $P\ O_2$ de 60 mm de Hg, la saturation étant alors de 85 % , la tendance de la courbe de BARCROFT est à l'horizontalité, mais à partir de cette limite, elle descend rapidement, tend vers la verticalité et pour une pression de 40 mm de Hg, chiffre trouvé en moyenne au niveau des tissus ($P_v\ O_2$ du sang veineux mêlé), la saturation est d'environ 75 %.

Relargage de l'O_2 au niveau des tissus

Comme il est impératif en règle générale que l'O_2 fourni aux tissus sous une pression de 40 mm de Hg en moyenne et en tous cas jamais au dessous de 25, il faut que la quantité d'O_2 fournie provienne d'une différence de saturation entre le sang artériel et le sang au niveau des capillaires.

Chez le sujet normal, il n'existe pas de problème ; le sang artériel étant saturé à 98 % , et le sang veineux à 75 % , il y a une différence de 23 % soit, pour un sujet ayant 15 g d'Hb/100 ml de sang:

23 % de 20 cc = 4,6 cc d'O_2

Compte tenu que dans les conditions basales, un homme de 60 kg a besoin de 250 cc d'O_2/mn, les besoins d'O_2 sont couverts par un D.C. de 5 à 6 l/mn environ.

En général la captation par les tissus de l'O_2 que l'on trouve dans les capillaires artériels ne pose aucun problème. Il existe cependant certaines affections où le transfert est perturbé, en particulier dans les oedèmes périphériques interstitiels.

En conclusion, on voit l'importance que présente l'Hb dans le transport de l'O_2 ; il semble donc utile d'en rappeler la structure et l'importance des modifications de son affinité pour l'O_2.

3) Structure biochimique de l'hémoglobine

Sur le plan moléculaire, la question est de savoir comment s'opèrent les inter-réactions entre Hb et O_2. Une théorie basée sur l'allostérie a été proposée, bien que certains auteurs tels R.G. SHULMAN n'aient pas retrouvé de changement de conformation de l'Hb.

Chez l'adulte normal, tout d'abord, on trouve 98 % d'Hb de type A, et dans les 2 % restants, le type A2 est prépondérant.

Ces hémoglobines sont constituées par l'association de quatre chaînes, chacune des chaînes étant liée à une molécule d'hème et donc à un atome de fer.

La chaîne α , bien définie sur le plan biochimique est présente en double exemplaire dans toutes les hémoglobines normales. Cette chaîne α est associée avec une autre paire de chaînes qui est spécifique de chaque hémoglobine (β pour l'Hb A, et δ pour l'Hb A2).

L'ensemble réalise une structure globulaire compacte, ménageant près de sa surface une cavité dans laquelle une molécule d'hème est enfouie, cavité appelée poche de l'hème.

La molécule d'hème est nécessaire au maintien du fer du groupement hèminique à l'état ferreux (Fe ++) puisque à l'état ferrique il est impropre au transport de l'oxygène ou à son stockage.

L'oxydation du fer peut se produire sous l'action de certains composés chimiques, tel le ferricyanure, ou lorsque l'hémoglobine extraite de la cellule reste longtemps au contact de l'air. Il se forme alors un pigment brun, la méthémoglobine impropre au transport de l'oxygène, et dans cette molécule de méthémoglobine une molécule d'eau occupe la place de l'oxygène.

Dans l'hémoglobine normale, avec fer à l'état réduit, la liaison entre le fer et l'oxygène est très labile. Pendant le transport le fer reste sous forme réduite (Fe ++).

Dans l'oxyhémoglobine ou dans la désoxyhémoglobine, le fer présente le même état électronique ; il est à l'état divalent ou ferreux. Mais dans l'hémoglobine réduite ou désoxyhémoglobine, la valence du fer reste inoccupée. Dans la cellule un système enzymatique intervient en permanence pour empêcher l'oxydation de l'Hb O_2 en méthémoglobine. On n'observe celle-ci qu'en cas de déficit enzymatique ou d'anomalie de structure de l'Hb.

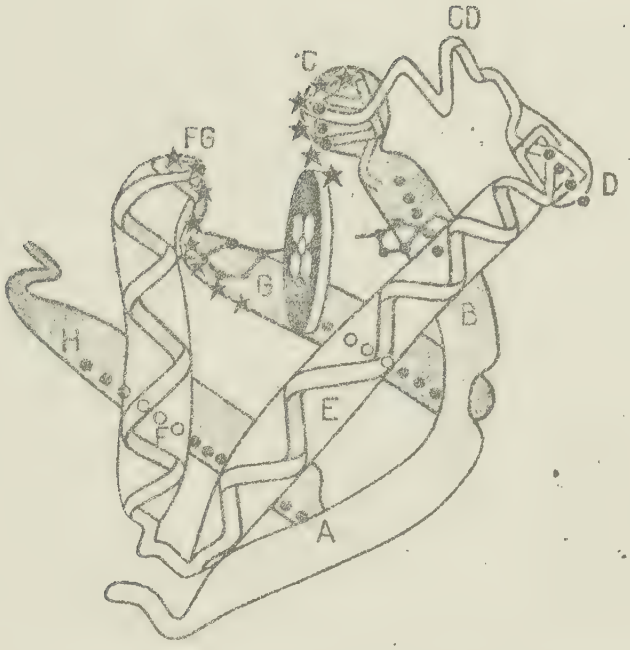


FIG. 3. — *Représentation schématique du tétramère d'hémoglobine.*

D'après ROSA J. WAGJMAN H. et BEUZARD Y.
NOUV. REV. FRANC. D'HEMAT. 1971 11, 33- 46.(48 et 49)

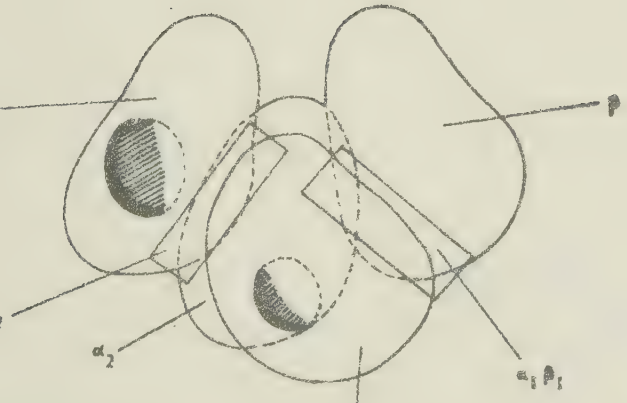


Fig. 4:
Représentation schématique de la structure tétramérique de l'hémoglobine. Chaque subunité est en contact avec les deux subunités différentes, la chaîne α1 avec la chaîne β1 par un contact serré et stable, avec la chaîne β2 par un contact plus mobile et moins étendu. Entre les quatre subunités une cavité centrale, lieu de fixation du 2,3 diphosphoglycérate. L'hème étant à la surface n'est figuré ici que dans deux subunités sur quatre.

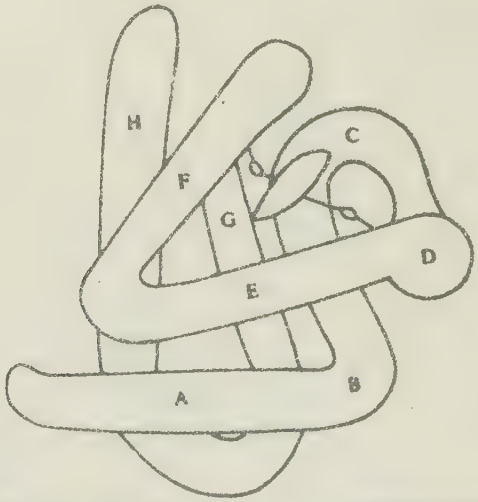


Fig. 5:
Représentation schématique de la structure tridimensionnelle d'une chaîne de l'hémoglobine. Les segments droits de A à H représentent les hélices. Les portions courbes entre les hélices représentent les portions inter hélicoïdales, les plus importantes étant les segments CD, FG et GH. L'hème est enfoui dans une poche de la surface de la molécule, représentée ici en avant. Les contacts entre chaînes différentes sont situés dans cette représentation en arrière, le contact α1 β1 au niveau des hélices B, G et H, le contact α1 β2 au niveau de l'hélice C et du segment FG.

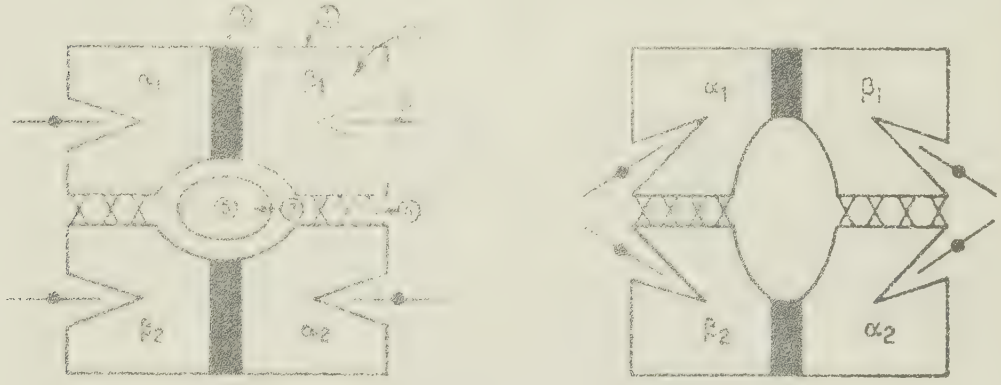
D'après GEORGES J.P.

Il est intéressant d'envisager les contacts existant entre les différentes chaînes de la molécule.

PERUTZ (1968) a parfaitement étudié ceux-ci et conclut que la zone de contact la plus importante est le contact $\alpha_1 \beta_1$ (ou $\alpha_2 \beta_2$).

Le contact $\alpha_1 \beta_1$: c'est un contact très serré, ne permettant que peu de jeu ; la rigidité est donc le caractère essentiel de cette zone de contact. Ainsi, au cours des mouvements des sous-unités qui se produisent au moment de l'arrivée ou du départ de l'O_2, les rapports entre α_1 et β_1 [illegible] peu modifiés.

Le contact $\alpha_1 \beta_2$: ce contact, est moins rigide et permet un glissement des chaînes en contact, au moment du passage de la forme désoxy à la forme oxy.



HB
HÉMOGLOBINE
DÉOXYGÉNÉE

HBO_2
HÉMOGLOBINE
OXYGÉNÉE

SCHÉMA DU TÉTRAMÈRE

① Extérieur
② Intérieur
③ Contact $\alpha_1\beta_1$
④ Contact $\alpha_1\beta_2$
⑤ Cavité centrale
⑥ Poche de l'Heme
⑦ Molécule de 2.3 Diphosphoglycérate

Fig. 5 - D'après PERUTZ et Coll.

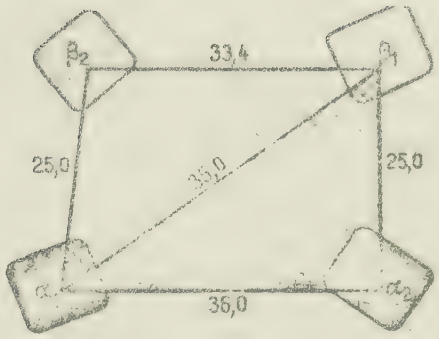
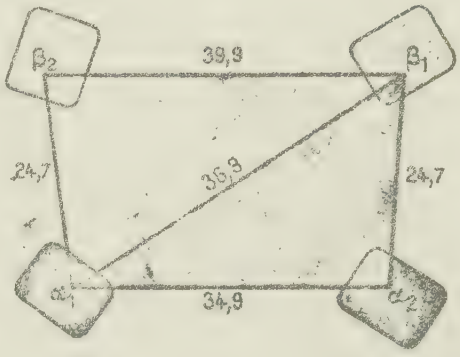
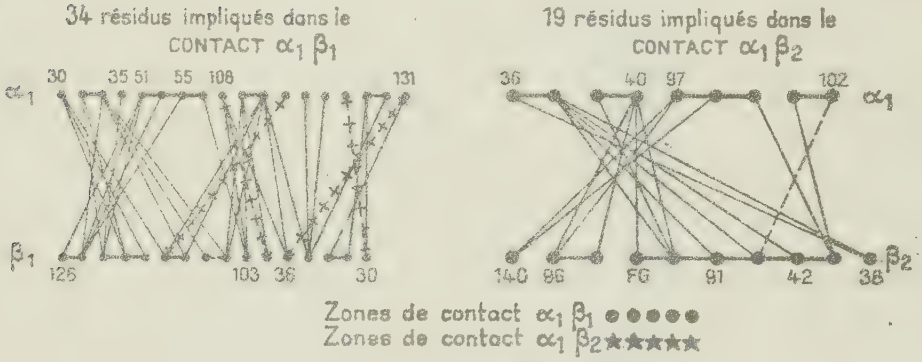


FIG. 7.

Mouvements relatifs des chaines alpha et bêta dans les deux états de l'hémoglobine. Les chiffres portés sur le schéma représentent les distances entre les atomes de fer exprimées en Angström.




CONTACTS ENTRE LES CHAINES
34 résidus impliqués dans le CONTACT α1 β1
19 résidus impliqués dans le CONTACT α1 β2
α1
30 35 51 55 108 131
β1
125 103 36 30
36 40 97 102
α1
β2
140 86 FG 91 42 38
Zones de contact α1 β1 ●●●●●
Zones de contact α1 β2 ★★★★★

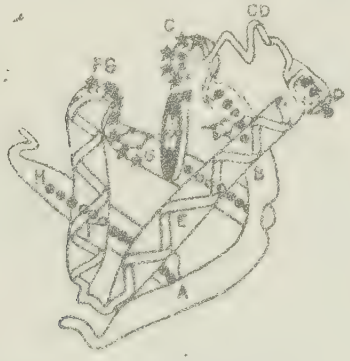


FIG. 8. — *Chaine Alpha sur laquelle sont indiquées les zones de contact.*

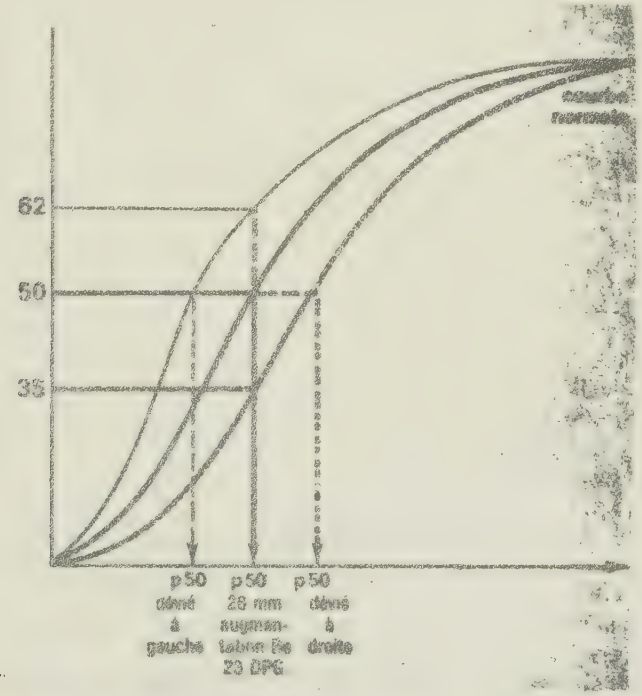
Fig. 7 et 8-D'après ROSA J. et Coll.
NOUV. REV. FRAN. D'HEMATO. 1971, 11

L'intégrité du contact $\alpha_1 \beta_2$ est très importante pour assurer une fonction respiratoire normale de l'Hb.

On profitera de l'étude de la structure de l'Hb pour anticiper un petit peu, en précisant le contenu de la cavité centrale ou cavité interne.

En effet, c'est la zone où se fixe le 2.3. diphosphoglycérate ou 2. 3. D.P.G. qui est un ester phosphoré particulièrement abondant dans le C.R. et sa concentration est stoechiométrique à celle de l'hémoglobine t(il y a autant de molécules de 2. 3. D.P.G. que de molécules d'hémoglobine). La liaison 2.3. D.P.G. - désoxyhémoglobine est une liaison électrostatique.

Le 2.3. D.P.G. se fixe sur la désoxyhémoglobine, mais non sur l'oxyhémoglobine, et intervient sur la capacité de fixation en oxygène de l'hémoglobine, dont la courbe de BARCROFT se trouve déplacée vers la droite en sa présence.



D'après BAILLET J. - Concours Med. 19-VI-71

La molécule d'hémoglobine, lorsqu'elle passe de l'état oxygéné à l'état désoxygéné, s'expanse. Ces mouvements s'effectuent comme nous l'avons vu, au niveau des zones de contact, en particulier par le mouvement du dimère $\alpha_1\beta_1$ par rapport au dimère $\alpha_2\beta_2$.

Ces mouvements permettent l'ouverture de la cavité centrale tout d'abord, et facilitent l'accès du 2.3. D.P.G. à son site de fixation, ce qui explique la fixation du 2.3. D.P.G. sur la désoxyhémoglobine.

Jusqu'à présent on a mis en évidence uniquement une modification de la structure quaternaire de l'hémoglobine, lors de l'oxygénation, mais encore aucune modification de la structure secondaire ou tertiaire.

Il est très intéressant de comparer la fonction de la myoglobine et de l'hémoglobine, en tenant compte de leur structure.

La myoglobine est un monomère et permet de stocker de grandes quantités d'oxygène et sa structure générale contribue à ce phénomène. La myoglobine a une forte affinité pour l'oxygène dans des zones de pression où l'hémoglobine relâche déjà son oxygène d'une façon importante.

L'hémoglobine, quant à elle, est un tétramère, mais elle n'est donc en fait que l'association de quatre monomères qui, s'ils étaient isolés, fonctionneraient comme la myoglobine, c'est-à-dire comme des réservoirs.

Mais ce tétramère est en fait un transporteur d'O_2 et ceci est uniquement dû à la structure quaternaire du tétramère, c'est-à-dire aux influences mutuelles des chaînes les unes sur les autres (49). Ce sont elles qui sont responsables de l'allure sigmoïde de la courbe de BARCROFT, que l'on appelle aussi interaction hème-hème, et également responsable de l'effet BOHR que l'on envisagera en détail plus loin dans cet exposé.

Au niveau moléculaire, la forme en "S" de la courbe de BARCROFT s'explique donc par l'interaction hème-hème ; cela signifie que la première molécule d'oxygène se fixe très lentement sur une molécule d'hème, mais la seconde, puis la troisième molécule d'oxygène se fixent de plus en plus vite, si bien que la quatrième molécule se fixe des centaines de fois plus rapidement que ne s'était fixée la première molécule. (49).

Cette connaissance approfondie de la structure de la molécule d'Hb permet d'apporter des explications physiopathologiques au niveau moléculaire pour quelques maladies.

C'est actuellement, le seul domaine où les investigations sont aussi complètes, mais quelques problèmes restent encore non résolus : le mécanisme précis du transport de l'oxygène et sa régulation, en particulier.

4) Les modificateurs de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène :

L'allure de la courbe de BARCROFT est cependant modifiée sous l'influence de "ligands" suivant l'expression des auteurs anglo-saxons.
Classiquement, ceux-ci sont représentés par les trois facteurs suivants :

a) le Ph

b) la pression partielle de CO_2

c) la température.

a) Modifications dues au Ph :

La baisse du Ph, c'est-à-dire une tendance à l'acidose quelle qu'en soit l'origine, ventilatoire ou métabolique, déplace la courbe de dissociation de l'Hb vers la droite et de ce fait diminue l'affinité de l'Hb pour l'oxygène.

A l'inverse, une tendance à l'alcalose, c'est-à-dire une élévation du Ph au-dessus de 7,40, entraîne un déplacement de la courbe vers la gauche et augmente l'affinité de l'Hb pour l'O_2.

L'effet BOHR est exprimé en général par la variation de la pression partielle d'O_2 en fonction du Ph pour une certaine saturation de l'Hb.

L'effet BOHR se définit par l'équation suivante :

$$\Delta \log P\,O_2 = - 0{,}48 \times \Delta Ph$$

Autrement dit, pour un Ph alcalin, Δ Ph sera négatif et l'expression - (0,48) x (-Δ Ph) sera positive.

En réalité, des travaux récents (GARBY et COLL), (25), ont montré que cette constante 0,48 n'était valable que lorsque la saturation était égale à 90 %. Elle augmente lorsque la saturation diminue pour atteindre 0,53 lorsque la saturation est à 50 %.

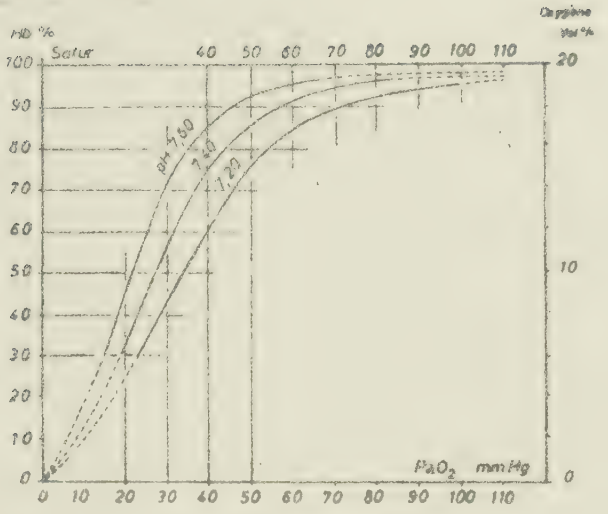
Il nous semble qu'il faille tenir compte dans les calculs, de ces dernières données.

b) Modifications dues à la PCO_2 :

L'augmentation de la PCO_2 déplace la courbe de dissociation de l'Hb vers la droite dans le même sens qu'une acidose. Et, à l'inverse, une baisse de la PCO_2 augmente l'affinité déplaçant la courbe vers la gauche.

Il est certain que l'augmentation de la PCO_2 entraîne une diminution du Ph, réalisée par exemple dans l'acidose ventilatoire. Mais, il semble aussi que la PCO_2 joue un rôle par elle-même. MARGARIA en 1933 a déjà montré que la PCO_2 joue un rôle en dehors de la concentration des ions H+ .

En réalité, il est assez difficile de trouver une formule qui permette la correction de la PCO_2 en dehors des variations du Ph, encore que ROUGHTON et ROSSI-BERNARDI (50) aient expliqué ce phénomène, en montrant qu'une variation aiguë de la PCO_2 amène un déplacement de la courbe vers la droite, par l'effet BOHR (variation du Ph) et l'effet spécifique du CO_2 qui cependant est moins important que le premier.



— Courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Fig. 10 - D'après SADOUL P.
Physio. Path. Resp. NANCY E.P.U. 1971 (52)

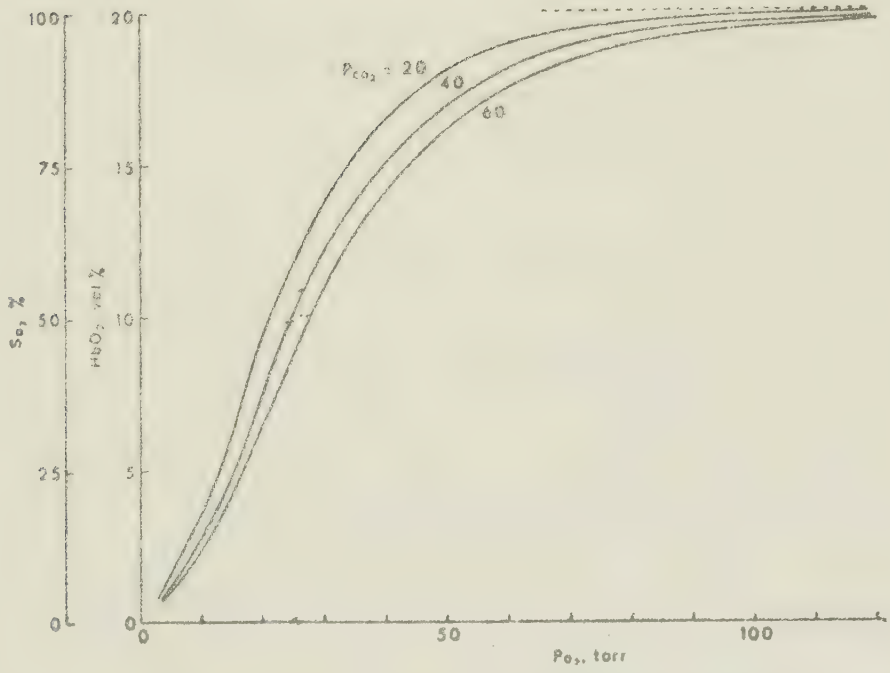


FIG. 11 — Effet Bohr. Courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine fonction de la Pco_2 sanguine.

Fig. 11 - D'après POCIDALO J.J.
Problèmes actuels de réanimation p. 144
Librairie ARNETTE PARIS 1970 (45)

GARBY dans l'article cité précédemment, (25), tente de dissocier les deux effets en appliquant 2 formules séparées.

Pour la formule de l'effet BOHR qui s'écrit :

$\triangle \log P\,O_2 = k_1 \times \triangle\ Ph$ pour la correction du Ph

Pour la correction de PCO_2 :

$$\triangle \log P\,O_2 = \frac{k_2 \times (\triangle \log PCO_2) \times \log aH^+ \times d \log a\,H^+}{d \log PCO_2}$$

k_1 et k_2 sont variables.

Pour une saturation de 90 % : $k_1 = 0{,}35$

$k_2 = 0{,}10$

Ils varient en sens inverse suivant la saturation, diminuant pour l'effet BOHR.

- k_1 varie peu : 0,35 à 90 %
  0,35 à 50 %
  pour diminuer ensuite

- k_2 varie dans le sens inverse :
  0,10 à 90 % de saturation
  0,15 à 50 % de saturation

<u>En résumé</u> :

Ces deux ligands jouent un rôle intéressant dans la respiration normale.

Au niveau des alvéoles, l'augmentation du Ph, la diminution de la PCO_2 même minime, en augmentant l'affinité, favorisent la fixation.

Au niveau des tissus, par un phénomène inverse, la diminution du Ph, et l'augmentation de la PCO_2 favorisent le relargage de l'O_2.

N.B. : Formule simplifiée : $\triangle \log P\,O_2 = \dfrac{k_2 (\triangle \log PCO_2) \times \log PCO_2}{Ph}$

$\triangle$ = différence entre la valeur trouvée et la valeur théorique

c) Modifications dues à la température

L'hyperthermie déplace la courbe de dissociation vers la droite, diminuant l'affinité, alors que l'hypothermie, à l'inverse la déplace vers la gauche.

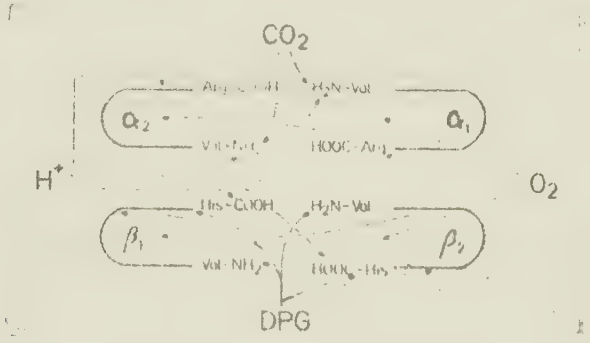


Fig. 12 - Représentation shématique d'une molécule d'Hb A avec les sites de liaison des 4 principaux ligands.
DE VERDIER C.H. et GARBY L.
BIOCHIMIE 1972, 54, 614 (58)

5) Autres facteurs modifiant l'affinité de l'Hb pour l'O_2

a) Les facteurs autres que ceux entraînés par l'anoxie.

Nous ne ferons que citer les facteurs qui se trouvent en dehors de l'anoxie, et ne font pas partie de ce travail.

+ Les hémoglobines anormales
+ La méthémoglobine
+ la sulfhémoglobine
+ les modifications de la force ionique (surtout le taux de potassium)
+ l'âge des hématies

L'affinité des hématies jeunes est plus faible pour l'oxygène que celle des globules rouges âgés. (14) - (48) - (49).

Ceci est lié à la diminution de la concentration en 2.3. D P G. (23).

Il en est de même, in vitro avec le sang conservé sur citrate (32) ce qui peut entraîner des perturbations nettes au cours des transfusions massives de sang conservé sur citrate, puisque selon ces auteurs (22) - (43) il faut au moins 24 h pour observer une remontée de D.P.G. à 50 % de la valeur normale lorsqu'on injecte ce sang dans la circulation d'un sujet receveur.

b) Nous nous intéresserons plus particulièrement aux facteurs rencontrés chez les insuffisants respiratoires, qui sont liés à l'anoxie.

+ Le 2-3 Diphosphoglycérate ou 2-3 DPG : KEYS en 1936 puis ASTE, SALAZAR et HURTADO (2), en 1944, avaient noté une modification très importante de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 chez les sujets vivant en altitude, plus ou moins parallèle à la classique polyglobulie que l'on retrouve chez les hypoxiques chroniques.

Cette modification consistait en un déplacement vers la droite de la courbe de dissociation alors que la P CO_2, le Ph, la température de l'organisme étaient normaux.

En 1968, EDWARDS (23) retrouvait le même phénomène chez les hypoxiques chroniques après élimination des autres facteurs.

Ce déplacement vers la droite de la courbe de dissociation se concrétise par une saturation moins élevée pour une P O_2 identique, ce qui, nous l'avons vu, traduit une affinité de l'Hb moindre pour l'O_2 favorisant au niveau des tissus un relargage plus important d'O_2 pour une même P O_2 tissulaire.

BENESCH (7), puis en 1969, LENFANT (36), découvraient que cette modification était liée à la présence en quantité anormalement importante dans les globules rouges de 2-3 diphosphoglycérate (ou 2-3 DPG) dont la formation dépend de la quantité d'Hb réduite dans le sang veineux.

Les modifications du 2-3 D.P.G. ne se produisent pas lors d'une hypoxie aiguë : respiration d'O_2 à 10 % pendant 20 mn (EDWARDS) -(22) . Elles n'apparaissent qu'à partir de la 12e heure d'hypoxie (MULHAUSEN) - (43).

La diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 va de pair avec l'augmentation du 2-3 DPG intra-érythrocytaire (DUC et ENGEL - 1969- (21) - RORTH - 1970) - (46).

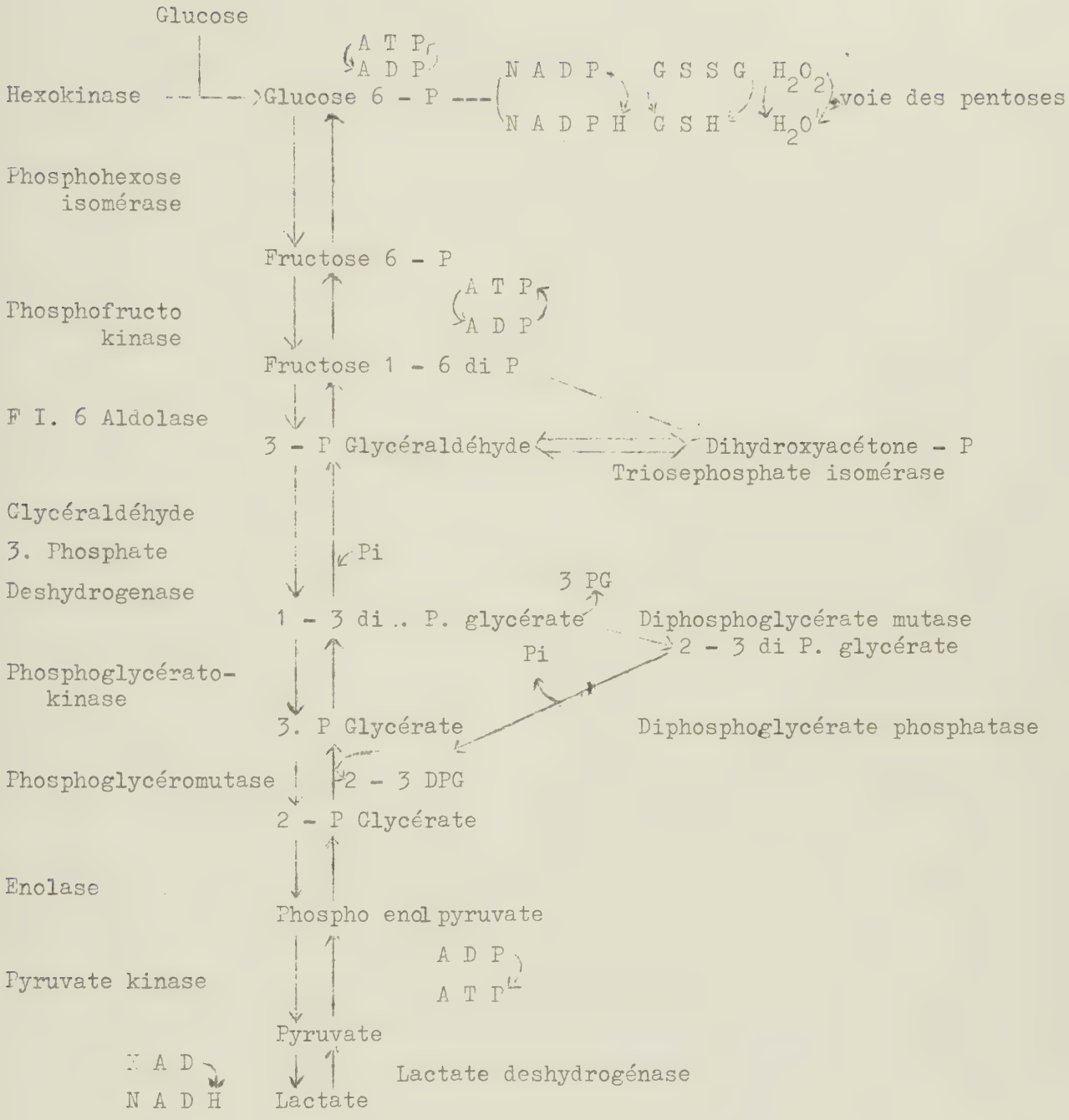
ETUDE BIOCHIMIQUE DU 2-3 D.P.G.

Le globule rouge tire son énergie de la dégradation du glucose en lactate, ce qui permet le maintien de la viabilité du globule rouge, mais surtout permet la modulation du transport de l'oxygène par l'intervention du 2-3 D.P.G.

La glycolyse intra-érythrocytaire montre que la dégradation du glucose par la voie d'EMDEN-MEYERHOFF est divisible en deux parties.

La première aboutissant aux trioses phosphates, et la la seconde au pyruvate qui sera réduit en lactate grâce au système N A D ⟶ N A D H .

Le bilan de ce métabolisme est la production de deux moles d'A.T.P.



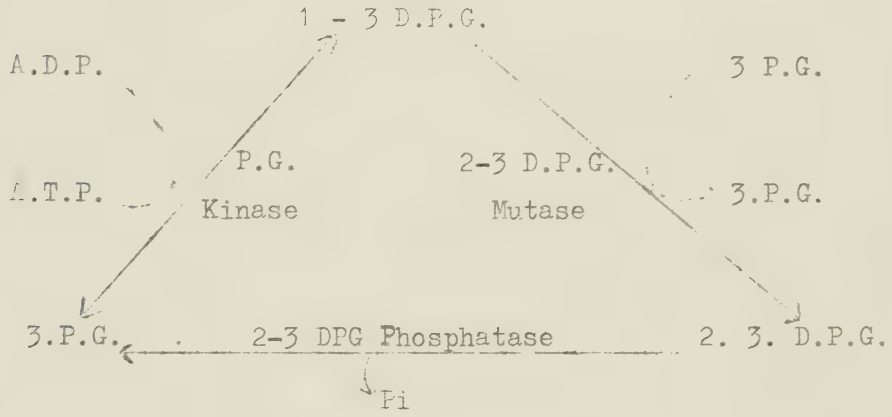
Particularités propres au globule rouge

a) 10 % du débit de la glycolyse passe par la voie des pentoses.

b) L'atome de fer est maintenu en permanence à l'état réduit par la méthémoglobine réductase.

c) Surtout, des quantités importantes de 2 - 3 DPG sont présentes dans le globule rouge, alors que les autres tissus n'en contiennent que des quantités négligeables.

Voyons plus en détail, le cycle du 2-3 DPG ou cycle de LUBERING - RAPOPORT



Intermédiaire de la glycolyse, il est le cofacteur de la transformation du 3. PG en 2 PG (2.3.).

Il se forme à partir de 1.3. DPG, en présence du 3. PG par la 2.3. DPG mutase.

La 2.3. DPG phosphatase dégrade le 2.3. DPG pour donner le 3 PG et un Pi.

Pour PCYART, (10,11,63), la concentration normale de 2.3. DPG est de 800 à 900 ; M/mM d'Hb dans le sang frais d'adulte sain.

Deux faits importants sont à retenir :

a) Presque tout le 2.3. DPG présent dans les globules rouges est lié à l'Hb.

b) Il doit exister un mécanisme régulateur permettant d'orienter la glycolyse soit vers la synthèse de l'ATP, soit vers le 2.3. DPG.

Régulation de la glycolyse intra-érythrocytaire : (d'après C.F. POYART - (62).

Cette régulation semble se faire par les variations des concentrations d'A.T.P. ou du rapport $\frac{ATP}{ADP}$ dans le globule rouge.

Quand la concentration d'A.T.P. augmente, le débit de la glycolyse diminue et inversement.

Lorsque la concentration en A.T.P. augmente, et la concentration en A.D.P. diminue , la glycolyse évolue vers la synthèse de 2-3 D.P.G.(par suite de l'inhibition de la pyruvate kinase).

Inversement, quand la concentration en A.T.P. diminue, la voie directe permet la reconstitution du stock d'A.T.P.

Le Pi à forte concentration stimule la glycolyse en levant l'inhibition de trois enzymes : l'hexokinase, la phosphofructokinase, la pyruvate-kinase.

Nous avons vu que la variation du taux de 2.3. DPG entraîne la variation de la position de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Il paraîtrait logique de doser le 2.3. DPG pour évaluer l'affinité de l'Hb pour l'oxygène. C'est à CARTIER et TEMKINE que l'on doit le premier dosage enzymatique. Par la suite, KRIMSKI a pu le doser directement , technique reprise par NYGARD, RORTH, et CHAMBON, et automatisée par PRINKS.

Cependant cette technique reste longue et délicate et ne peut être faite que dans des laboratoires spécialisés.

Cependant l'importance du 2.3. DPG quoique de connaissance récente, nous semble capitale pour la compréhension des modifications de l'affinité de l'Hb pour O_2.

6) Facteurs de variation du 2-3 D.P.G.

La variation du taux du 2-3 D.P.G. intra-érythrocytaire chez l'insuffisant respiratoire est sous la dépendance de deux facteurs essentiels :

- l'hypoxie
- l'équilibre acido-basique.

a) L'hypoxie :

Nous avons rapporté, déjà les étapes à partir de KEYS, qui ont permis de reconnaître la diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 due à l'hypoxie. Le mécanisme semble être le suivant : au niveau du sang veineux, l'existence d'une saturation basse entraîne un élargissement de la cavité centrale de la molécule d'hémoglobine (désoxyhémoglobine) et donc une augmentation de la quantité de 2-3 D.P.G. fixée dans cette cavité de la désoxyhémoglobine. L'énergie de liaison utilisée par l'Hb pour fixer le 2-3 DPG ne peut plus être utilisée pour fixer l'oxygène, ce qui explique la diminution de l'affinité pour l'O_2 qui accompagne la fixation élevée de 2-3 DPG.

La diminution de l'affinité déplaçant la courbe de dissociation vers la droite, semble donc être un mécanisme compensateur de l'hypoxémie, en permettant un relargage plus facile de l'O_2 au niveau des tissus.

A l'inverse, quand l'état d'hypoxie cesse, que le sang veineux est mieux saturé, le taux de 2-3 D.P.G. intra-érythrocytaire diminue et l'affinité redevient normale.

Au total, le 2-3 D.P.G. se fixe sur l'Hb en compétition avec le CO_2. Ainsi s'expliquent en partie les modifications de l'affinité pour l'oxygène qu'il provoque (12).

b) L'équilibre acido-basique :

Jane DESFORGES, en particulier, (19) a montré que l'équilibre acido-basique joue un rôle dans l'augmentation ou la diminution du 2-3 D.P.G. intra-érythrocytaire.

Lorsqu'il y a baisse du Ph du globule rouge, il y a une diminution de la concentration du 2-3 D.P.G. C'est ce qu'ASTRUP appelle "effet rémanent du Ph".

Au bout de plusieurs heures, l'acidose globulaire dont on peut penser qu'elle est parallèle à l'acidose plasmatique (19) fait diminuer le taux du 2-3 D.P.G. et augmente l'affinité.

Cet effet compense l'effet BOHR, inverse, qui, lui, est immédiat, permettant au bout de plusieurs heures un équilibre de la courbe de dissociation,en fonction de l'acidose ou de l'alcalose : l'effet BOHR déplaçant la courbe de dissociation dans un sens, l'effet rémanent . déplaçant la courbe en sens inverse.

C'est pourquoi BURSEAUX et Coll.(12) considèrent que l'étude de l'affinité de l'Hb chez un sujet donné, ne peut être uniquement envisagée in vitro, après correction de l'effet BOHR :

$$(\Delta \log P\,O_2 = k \times \Delta Ph)$$

mais in vivo en tenant compte de l'effet rémanent du Ph.

Dans ces conditions, on s'aperçoit qu'en cas d'acidose respiratoire chronique, les effets de l'équilibre acido-basique, surtout si cette acidose est d'origine hypercapnique, sont nuls et que la courbe de dissociation est en position quasi-normale si l'on fait abstraction du premier facteur qui est l'hypoxie.

En Conclusion :

On peut considérer que l'affinité in vivo de l'Hb pour l'oxygène dépend essentiellement de l'hypoxie, alors que l'effet BOHR prédominant au début d'une acidose aiguë va être annulé par l'effet rémanent du Ph lorsque cette acidose se prolonge plusieurs heures.

7) Modifications dues à l'existence dans le sang de carboxyhémoglobine (Hb CO)

L'existence de Hb CO entraîne une modification de l'affinité de l'Hb restante, pour l'oxygène.

Par conséquent, la présence de HbCO déplace la courbe de dissociation vers la gauche, d'autant plus que le pourcentage d'HbCO est élevé. L'équation de HALDANE donne une idée de la correction à apporter.

Lorsque l'Hb restée disponible est saturée à 100 % (HbO_2 différente de SaO_2), la PO_2 qui correspond à cette saturation doit être corrigée suivant l'équation :

$$PO_2 = PO_2 \text{ trouvée } x \left(1 + \frac{HbCO}{HbO_2}\right)$$

Lorsque la saturation diminue, l'équation semble plus difficilement applicable telle quelle.

Les travaux de ROUGHTON, repris par ARTURSON, GARBY et Coll. (1) montrent qu'une différence de concentration de Hb CO de 1 % entraîne une variation de la PO_2 à 50 % de saturation, de 0,28 mm de Hg.

Ces auteurs considèrent que 28 mm de Hg est la pression partielle d'oxygène nécessaire pour atteindre 50 % de saturation.

Il semble donc important lorsqu'on étudie l'affinité de l'Hb pour l'O_2 de tenir compte des modifications qu'apporte la présence de HbCO, rencontrée en particulier chez les fumeurs.

IV) METHODE D'INVESTIGATION POUR DETERMINER L'AFFINITE d'Hb POUR O_2

Le premier moyen est le dosage du 2-3 D.P.G. ,mais cette technique est longue et délicate et ne peut être réalisée valablement que dans des laboratoires spécialisés, comme nous l'avons déjà vu.

C'est dire tout l'intérêt d'une méthode simple et précise permettant de connaître l'affinité de l'Hb pour l'O_2.

Cette connaissance est réalisée par l'étude de la P 50 ou PO_2 50 qui consiste à rechercher la pression d'O_2 nécessaire pour que l'Hb soit saturée à 50 %.

Cette étude de la P 50 est basée sur la transformation de la courbe sigmoïde de BARCROFT, en une droite.

On obtient cette transformation en passant à l'échelle semi-logarithmique. (voir page 33).

On met en ordonnée semi-logarithmique la saturation et, en abscisse, les pressions partielles d'oxygène.

Le principe de la P 50 est basé sur une solution mathématique à la fois simple et élégante.

HILL appliquant la loi d'action de masse à la liaison Hb et O_2 a pu écrire :

$$Hbn + nO_2 \xleftarrow{k} n\,(HbO_2)$$

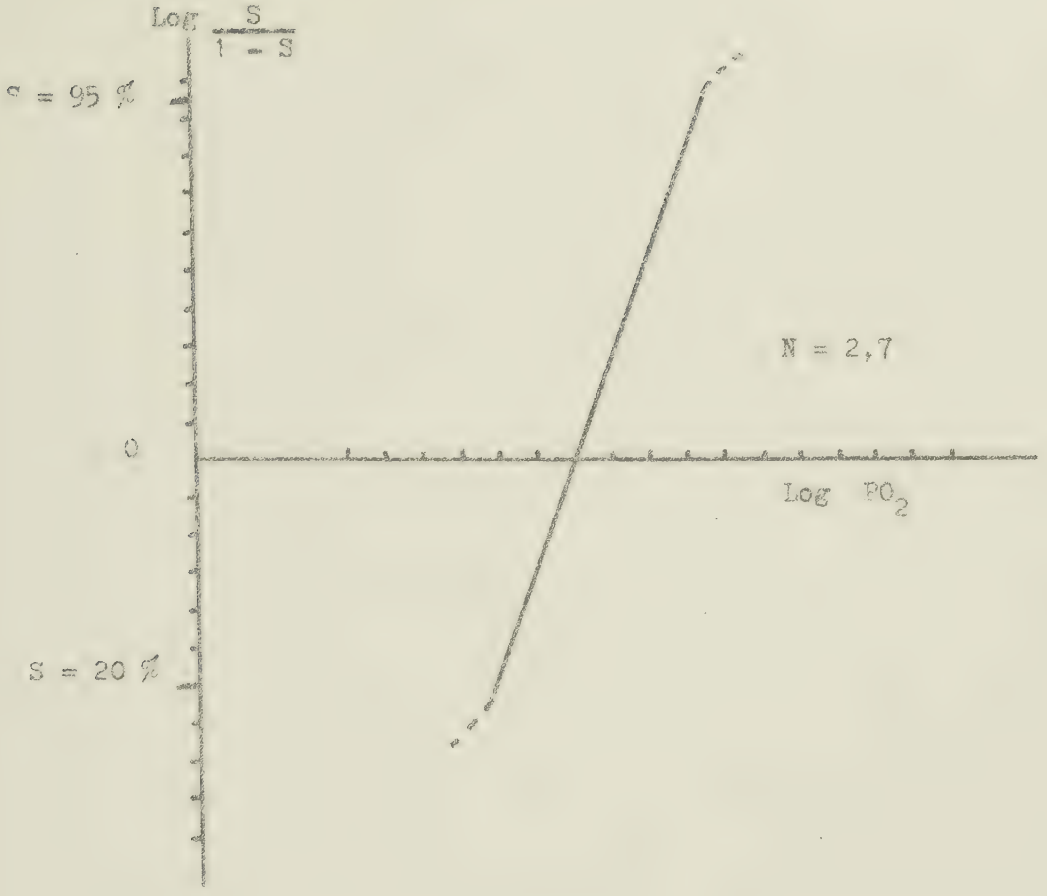
où k est la constante d'association de l'Hb pour l'O_2.

Par arrangement algébrique on peut transformer cette équation en

$$\frac{HbO_2}{100-HbO_2} = k\,(PO_2)^n$$

100 représente l'Hb totale et $(100 - HbO_2)$ l'Hb réduite ou désoxyhémoglobine. C'est alors que l'on fait intervenir les logarithmes décimaux et que l'on transforme l'équation précédente en :

$$\log\left(\frac{HbO_2}{100 - HbO_2}\right) = \log k + \log n\, PO_2$$



En ordonnée, le logarithme de la saturation suivant la formule $\frac{S}{1 - S}$

- Pour une saturation à 50 %, la formule $\frac{S}{1 - S} = 1$ et son logarithme est égal à 0.

Au-dessus de zéro le logarithme est positif, au-dessous de zéro il est négatif.

En abscisse, le logarithme de la PO_2.

Lorsque le point reliant le logarithme de la saturation et le logarithme de la PO_2 est situé à droite de la droite, l'affinité est diminuée et inversement.

Lorsque la saturation est au-dessus de 98 % ou au-dessous de 20 %, la droite cesse d'être rectiligne.

Cette commodité mathématique rend linéaire la courbe sigmoïde de dissociation de l'HbO_2 dans les limites de 98 % à 20 % de saturation.

Lorsque la saturation est égale à 50 %, le premier terme de l'équation devient alors :

$$\log \frac{HbO_2\ (50)}{(100 - HbO_2)\ 50} = \log 1 = 0$$

et l'équation elle-même se réduit aux termes de droite

$$n \log PO_2 = - \log k$$

"n" représente la tangente α c'est-à-dire en fait la pente de la droite.

La valeur de cette pente a été fixée à 2,70.

En fait, dans la littérature, il existe des discussions sur la valeur exacte de la tangente α entre 2,67 et 3,00 (54). On peut la fixer arbitrairement à 2,7 ; "n" n'est valable que pour des hémoglobines normales et varie avec la nature de l'Hb en cas d'Hb pathologique.

Technique de la P_{50}

Il suffit pour, obtenir la P_{50} , de tonométrer deux échantillons de sang avec des mélanges gazeux dont la proportion est variable en O_2 mais exactement connue, suffisamment basse pour que l'on puisse obtenir des saturations voisines de 50 %, l'une légèrement supérieure, l'autre légèrement inférieure ; par exemple, après saturation en vapeur d'eau des mélanges comprenant de l'O_2 sous une pression partielle de 20 mm Hg pour l'un, et 35 mm Hg pour l'autre.

Etant bien entendu que ces mélanges contiennent une proportion d'environ 5,5 % de CO_2 aboutissant à une pression partielle après saturation en vapeur d'eau de 48 mm Hg, de façon à obtenir des conditions physiologiques de capnie et une neutralité du Ph, peu différent de 7,40.

Cependant, une technique mise au point par JOLY et Coll. (31 et 32) permet de réduire les tonométries.

On se sert d'un mélange gazeux comportant une concentration en oxygène qui permettra d'obtenir une pression partielle d'O_2 voisine de la pression partielle nécessaire pour obtenir une saturation à 50 % de l'Hb chez le sujet normal, et une concentration de CO_2 permettant d'obtenir une PCO_2 voisine de 40 mm Hg.

Dans ces conditions, une seule tonométrie va suffire, permettant de déterminer la saturation. On calculera le logarithme de $\frac{HbO_2}{100 - HbO_2}$.

Cette méthode suppose que "n", c'est-à-dire la pente de la droite de dissociation, est constant et est de 2,7, et que l'on ne se trouvera pas en présence d'Hb anormale. En fait, cet inconvénient nous semble négligeable lorsqu'on s'adresse à des insuffisants respiratoires chez lesquels on n'a aucune raison de soupçonner l'existence d'Hb anormale.

Le temps de tonométrie pose un problème délicat.

En effet, une tonométrie trop longue risque de détruire la réserve alcaline, obligeant à la reconstituer par l'adjonction de bicarbonates, telle que JOLY l'a décrite dans sa méthode. (32)

Les valeurs normales de la P.50

Suivant les techniques, et surtout suivant le matériel employé, les valeurs trouvées dans la littérature varient légèrement suivant les auteurs. D'une façon habituelle, on considère que la P.50 est égale à 26,5 $\pm$ 1 mm Hg chez l'adulte sain à un Ph à 7,40 et à une température de 37 ° C.

Etude des relations entre 2-3 D.P.G. et P.50

La diminution de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène (augmentation de la P.50) va de pair avec l'augmentation du 2 - 3 D.P.G. intra-érythrocytaire (DUC et ENGEL 1969 - (21) RORTH 1970 -(46)-).

Le déplacement de la courbe de BARCROFT vers la droite a été bien étudié chez les insuffisants respiratoires hypoxiques chroniques (EDWARDS, LENFANT, SCHMIDT...) et chez ces malades, le 2-3 D.P.G. intra-érythrocytaire est significativement augmenté (OSKI et coll. 1969) - (42).

En conclusion :

L'étude de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 peut donc être étudiée directement par le dosage du 2-3 D.P.G., soit par l'étude des variations de la P.50.

Ces deux examens étant étroitement liés et donnant des résultats identiques.

Deuxième Partie

M A T E R I E L S E T M E T H O D E S

I) MATERIEL

Le matériel que nous avons utilisé pour les mesures est le suivant :

1) Tonométrie

Le matériel employé est le B M S 2 de Radiometer qui permet une tonométrie par microméthode, avec 4 tonomètres dans un bac thermostaté à 38 ° C et dans chaque nous avons mis 6/100 de ml de sang . Le Ph a été mesuré avec l'électrode appartenant à cet appareil.

La composition du gaz utilisé pour les tonomètres était la suivante : - O_2 3,7 %
- CO_2 5,5 %

Ceci nous permettait d'avoir pour l'O_2 une pression moyenne de 26,34 mm Hg pour 760 mm Hg de pression barométrique. La PO_2 varie avec la pression barométrique ; nous en avons toujours tenu compte pour le calcul de la PO_2 suivant la formule :

$$PO_2 = (P \text{ Barométrique}_{mm\ Hg} - 48 \text{ mm Hg}) \times \text{concentration}$$

48 mm Hg représentant la pression partielle de la vapeur d'eau.

Pour le CO_2, la pression partielle était de 39,2 mm Hg.

Etant donné les modifications peu importantes, nous n'avons pas fait de correction pour la PCO_2.

2) La saturation

La saturation a été étudiée par le spectrophotomètre par transmission O S M 1 de Radiometer.

3) Dosage HbCO

Le dosage d'HbCO a été réalisé grâce au Co-Oxymeter (Instrumentation Laboratory).

4) Les calculs ont été très facilités par l'emploi d'une machine à calculer H.P. 45 HEWLETT-PACKARD.

II) TECHNIQUE DE MESURE

1) Prélèvement du sang :

Le sang prélevé a été du sang veineux, prélevé sans garrotage excessif, sur seringue en verre rincée à l'héparine.

Nous avons préféré le sang veineux, car, d'une part, le prélèvement est plus facile, sans gêne pour le malade, et, surtout il s'agit d'un sang désaturé (la saturation n'étant jamais supérieure à 80 %) ce qui nous permet d'avoir un sang qui se rapproche davantage de 50 % de saturation.

Ce sang était immédiatement tonométré de même que l'on recherchait la teneur en HbCO.

2) Tonométrie et mesure de la saturation oxyhémoglobinée

La microméthode présente, à notre avis, l'avantage important qui est de réduire considérablement le temps nécessaire pour obtenir une saturation stable.

Après l'introduction de 6/100 de cm3, le temps de tonométrie nécessaire, après vérification, a été de 10 minutes. Grâce à cette technique, nous avons évité la détérioration de la réserve alcaline du sujet, qui est restée normale.

En nous inspirant de la méthode de JOLY, nous avons considéré que l'Hb de nos sujets était normale et que la pente était égale à "n" = 2,70.

Dans ce cas, la PO_2 est très voisine de la P.50 du sujet normal, grâce à la composition des gaz utilisés. Il en est de même pour la PCO_2.

3) Calcul de la P 50 pour un Ph à 7,40

La correction, si besoin en était, chez les sujets anormaux, ayant une réserve alcaline très importante, et même chez les sujets normaux ayant un Ph différent de 7,40, même avec des variations minimes de 0,01, a été appliquée en suivant une formule un peu différente de celle habituellement employée (formule de DILL) pour l'effet BOHR :

$$\Delta \log PO_2 = - 0,48 \times \Delta Ph$$

En effet, reprenant les travaux de GARBY (25), nous avons considéré qu'il fallait dissocier l'effet des variations de Ph, et des variations de PCO_2.

La PCO_2 était peu différente de 40 mm Hg. Les variations de Ph dépendaient de la réserve alcaline. Dans ces conditions, pour une saturation aux alentours de 50 % en ne tenant compte que des variations du Ph, la formule s'écrit :

$$\Delta \log PO_2 = - 0{,}35 \times \Delta Ph$$

suivant les différenciations faites par GARBY et Coll. (25).

4) Etude de la saturation

Elle n'est faite suivant la première partie de la formule de HILL par transformation logarithmique :

$$\log \frac{S}{1 - S}$$

III) PROCESSUS MATHEMATIQUE

Les résultats fournis par les différentes mesures nous ont permis de calculer la P 50, suivant la formule de HILL :

$$\log\left(\frac{S}{1-S}\right) = \log k + n \log PO_2$$

Comme nous l'avons dit, cette transformation permet de linéariser la relation Saturation / PO_2 dans des limites de 20 à 98 % de saturation.

La technique que nous employons, dérivée de la technique de JOLY, (un seul point, mais proche de la P 50 normale), présuppose que "n" (pente de la droite) est égal à 2,70. Mais elle présente, outre une plus grande simplicité, un avantage qui ne nous semble pas négligeable.

En effet, la difficulté d'obtenir des échantillons gazeux ayant la même concentration en CO_2, permet d'éviter l'écueil d'une double tonométrie avec des échantillons gazeux, présentant obligatoirement des différences, même si elles sont minimes dans la concentration de CO_2.

Une telle différence de concentration risquerait de modifier la pente "n".

"k" de l'équation, est la constante de l'association de l'Hb pour l'oxygène.

C'est son estimation qui définit l'affinité de l'Hb pour l'oxygène.

C'est son estimation qui définit l'affinité de l'Hb pour l'O_2. C'est donc elle qui entraîne des déplacements de la droite vers la gauche (augmentation de l'affinité), ou vers la droite (diminution de l'affinité).

Autrement dit, soit une diminution de la PO_2, (affinité +), soit une augmentation de la PO_2, (affinité -), pour une saturation à 50 %.

Méthode de calcul :

A partir des données recueillies, la démarche mathématique est alors assez simple, et comprend plusieurs étapes.

a) Valeur de la PO_2 en fonction de la Pression Barométrique :

Elle est basée sur la formule classique :

$(P B_{mm\ Hg} - 48\ mm\ Hg) \times C$

C dans notre cas est égal à 37 pour mille d'O_2 dans le mélange tonométrant ou 0,037.

b) Correction d'HbCO

D'après les travaux de ROUGHTON et ceux de ARTURSON, (1) pour une saturation à 50 % , 1 % d'HbCO représente une variation de la PO_2 de 0,28 mm Hg.

La modification de la PO_2 se fait donc dans le sens positif et tout se passe comme si la PO_2 réelle était augmentée.

La correction, lorsqu'il existe des quantités même minimes d'HbCO, nous semble importante. Ceci nous semble évident chez les fumeurs et comme nous le verrons, même chez les insuffisants respiratoires dans certains cas.

Nous avons donc apporté une correction à la PO_2 du gaz de tonométrie lorsqu'il existait de l'HbCO dans le sang, en appliquant la formule :

$PO_2 + 0,28\ (Hb\ CO)$

Par exemple chez un sujet ayant 2 % d'Hb CO et la PO_2 du tonomètre étant à 26 mm Hg, la PO_2 après tonométrie sera de :

$26 + 0,28\ (x2) = 26,56\ mm\ Hg$

Après ces deux précisions, le chiffre obtenu est transformé en logarithmes décimaux, soit dans l'exemple :

$\log PO_2 = 1,42423$

c) Correction due aux variations de Ph:

Comme nous l'avons dit, le gaz de tonométrie permettant d'obtenir une PCO_2 voisine de la normale, la correction portait uniquement sur les variations du Ph en relation avec une réserve alcaline plus ou moins importante.

C'est pourquoi il nous a paru licite de ne corriger que le Ph, et d'appliquer les formules mises au point par CARBY (25), en tenant compte d'un facteur de correction égal à - 0,35 pour une Sa O_2 de 50 % et non de - 0,48 applicable à une saturation de 90 %, et plus en rapport avec une variation identique de la PCO_2.

Dans ces conditions la correction n'étant pas égale à 0,48, mais à 0,35, la formule s'écrira :

$$\triangle \log PO_2 = 0,35 \times \triangle Ph$$

Exemple : un sujet ayant un Ph à 7,35, on écrira :

$$\triangle \log PO_2 = - 0,35 \times (+0,05)$$

soit $\triangle \log PO_2 = - 0,0175$

à retrancher du log de PO_2 précédemment trouvé, soit, dans l'exemple :

$$1,42423 - 0,0175 = 1,40673$$

d) Etude de la Saturation :

La formule $\frac{S}{1 - S}$ étant transformée en logarithme, nous pouvons considérer que la tangente α, c'est-à-dire "n" = 2,70.

Lorsque la saturation = 50 %, le rapport $\frac{S}{1 - S} = 1$ et son logarithme est égal à $\log \frac{S}{1 - S} = \log 1 = 0$

Lorsque S est supérieur à 50 %, le logarithme de la formule sera supérieur à 0 et est déterminé par la mantisse.

La variation de mantisse du logarithme de la saturation en ordonnée, entraîne une variation de mantisse de la PO_2 qui est égale à :

$$\frac{\log \text{Saturation}}{n} \quad \text{où "n"} = 2,70$$

Cette variation de la saturation en plus, sera à retrancher de la PO_2 transformée en logarithme après correction d'Hb CO et de Ph.

Dans notre exemple, le log de cette PO_2 après correction était de 1,40673.

Si la saturation trouvée était de 55 %, $\frac{S}{1 - S}$ était égal à 1,22222, soit un logarithme de 0,08715.

La variation sur la PO_2 sera de $\frac{0,08715}{2,70}$, soit 0,03228.

et pour 50 % de saturation, la PO_2 réelle sera de :

1,40673 - 0,03228 = 1,37445.

Ce qui donnera, reconvertie en chiffres normaux, une valeur de :

PO_2 = 23,68 mm Hg.

Lorsque la saturation est au-dessous de 50 %, nous obtiendrons un logarithme qui sera négatif. Sa division par "n" sera aussi un chiffre négatif.

Dans ces conditions, lorsque la saturation est inférieure à 50 %, automatiquement la soustraction du chiffre obtenu , qui est négatif, revient à une augmentation du logarithme de PO_2.

Dans l'exemple pris tout à l'heure, si la saturation est égale à 45 %, le logarithme de $\frac{S}{1 - S}$ = - 0,08715.

Les modifications de la PO_2 seront de - 0,03228, et le logarithme de la PO_2 finale sera de :

1,40673 - (- 0,03228) = 1,43901

et la PO_2 réelle sera de 27, 48 mm Hg.

Ces calculs peuvent paraître longs et le sont effectivement, lorsqu'on se sert d'une règle à calcul.

Avec la machine à calculer HEWLETT PACKARD H.P. 45, les calculs demandent à peine 3 minutes en se servant des mémoires incluses dans l'appareil.

En Conclusion de ce chapitre :

Le matériel employé est un matériel qui est à la portée d'un laboratoire moyen d'exploration fonctionnelle d'un service Clinique.

A condition d'employer la même minutie que dans le dosage habituel des gaz du sang, et de corriger les causes de modifications que nous avons vues, il s'agit d'une technique facile à mettre en oeuvre, beaucoup plus qu'un dosage du 2-3 D.P.G. . Nous verrons les résultats qu'elle nous a permis d'obtenir.

Troisième Partie

L E S S U J E T S E T U D I E S

Nous avons étudié l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène suivant la méthode que nous venons de décrire chez un certain nombre de sujets.

I) LES SUJETS NORMAUX :

Nous avons pu établir des normes suivant notre technique chez 25 sujets normaux volontaires, 15 hommes et 10 femmes.

L'âge moyen des hommes était de 42 ans, avec des extrêmes de 23 à 65 ans.

L'âge moyen des femmes était de 34,5 ans avec des extrêmes de 22 à 61 ans.

Ces sujets normaux comportaient des fumeurs et des non-fumeurs.

Chez les premiers nous avons retrouvé, bien entendu, un taux non négligeable d'HbCO proportionnel, comme il est classique, au nombre de cigarettes inhalées.

Hb CO a été mesuré chez tous les sujets et corrigé, même quand les chiffres étaient très bas, inférieurs à 1 %, selon la formule de ROUGHTON précédemment citée :

Hb CO x 0,28.

Par contre, nous n'avons pas mesuré la saturation et surtout le Ph et la PCO2 artérielà supposant qu'ils étaient normaux (enparticulier que le Ph était compris entre 7,38 et 7,42). Nous regrettons cette omission d'autant que nous employons la technique de prélèvement par capillarisation.

Nous avons pensé ensuite que les modifications très minimes qu'auraient entraînées ces corrections, auraient encore affiné les résultats. Néanmoins, ces modifications sont peu importantes.

II) LES SUJETS INSUFFISANTS RESPIRATOIRES

Ils sont au nombre de 19 ; une première série concerne 9 insuffisants respiratoires à leur entrée dans le Service et une seconde série étudie 10 insuffisants respiratoires sous oxygène continu depuis plusieurs semaines.

1) Dans la première série :

Les 9 sujets atteints d'insuffisance respiratoire chronique depuis plusieurs mois, mais entrés dans le Service sans le tableau de la grande détresse respiratoire, en particulier ne présentant pas de signe d'encéphalopathie majeure. Nous avons exclu de cette étude, systématiquement les sujets entrés en état de torpeur.

L'insuffisance respiratoire était représentée par un seul critère, les perturbations des gaz du sang : la saturation étant toujours inférieure à 80 %, la capnie et le Ph étant variables.

Ces sujets ont été suivis à leur entrée, avant traitement, puis au cours de l'évolution sous traitement. La base du traitement a été essentiellement l'oxygénothérapie associée très fréquemment aux analeptiques respiratoires ; enfin, une autre thérapeutique a été instituée lorsqu'elle s'avérait nécessaire, en particulier, l'antibiothérapie, mais la corticothérapie a été exclue du traitement chez ces 9 sujets.

La plupart de ces malades étaient des B.C. au nombre de 5, quelques asthmatiques (3), mais en dehors de tout état de mal, il s'agissait d'asthme invalidant , à dyspnée permanente en dehors de crises paroxystiques.

Enfin, cette série comprend un sujet restrictif. Ces critères font que le nombre des sujets qui ont pu être ainsi étudiés, est assez bas comparé à l'activité du service.

Par contre, les examens ont été répétés à la suite du premier réalisé à l'entrée, avant la thérapeutique.

Le second examen est survenu entre la 12e et la 72e heure.

Enfin, le troisième examen a été pratiqué au-delà de 72 h jusqu'au 8e jour.

2) Dans la deuxième série :

La P 50 a été étudiée sur une série de 10 sujets mis sous oxygène en continu par lunettes nasales au moins 18 heures par jour. Il s'agissait de sujets dont le délabrement respiratoire était considérable, ne pouvant vivre en dehors de cette thérapeutique. L'association d'analeptiques respiratoires (DIMEFLINE) en suppositoires, empêchant une hypoventilation alvéolaire, ou tout au moins la limitant, à un plafond raisonnable.

Comme pour les sujets normaux, le sang prélevé l'a été par voie veineuse ; l'Hb CO a été mesuré. Dans le même temps, la gazométrie artérielle a été mesurée soit par capillarisation, soit lorsque celle-ci était difficile, ou lorsqu'elle semblait donner des chiffres trop anormaux, par ponction artérielle fémorale.

En réalité, les résultats obtenus par les deux techniques sont comparables comme l'ont montré les travaux de l'Ecole Bordelaise de Castaing, et comme nous avons pu nous en rendre compte, il n'y a jamais eu de distorsion entre les résultats des deux méthodes. Nos scrupules étaient donc excessifs.

En conclusion :

Notre étude a donc porté sur 25 sujets normaux : 9 insuffisants respiratoires suivis au cours de leur évolution ayant eu 3 examens chacun et 10 insuffisants respiratoires sous oxygène continu, soit 62 examens de la P 50.

Quatrième Partie

R E S U L T A T S

I) LES SUJETS NORMAUX

A) RESULTATS OBTENUS :

Nous avons résumé les résultats obtenus chez les sujets normaux sous forme de tableaux.

Tenant compte de l'âge dans la première colonne, dans la seconde, F ou N.F. indique si les sujets sont fumeurs ou non ; la troisième colonne indique le chiffre d'HbCO trouvé. Dans la quatrième colonne se trouve la pression barométrique au moment de l'examen.

La cinquième colonne donne le pourcentage de saturation après tonométrie et la sixième le Ph.

Enfin, la dernière colonne donne la P 50 in vitro après la correction du Ph et de l'Hb CO.

Nous avons séparé en deux tableaux les hommes des femmes.

S U J E T S N O R M A U X

GE	F. ou N.F	Hb CO	Pression Barométrique	Sa O_2	pH	P. 50
63	F	4,4 %	749	53	7,39	25,78
49	F	6 %	749	56	7,38	24,85
65	F	4,4 %	749	52	7,39	26,16
33	F	4,6 %	749	53	7,40	26,04
45	F	3,8 %	748	54	7,40	25,41
31	F	2,4 %	773	57	7,43	25,37
25	F	5 %	752	52	7,37	26,00
31	F	5,4 %	750	56	7,38	24,98
33	F	4 %	750	54	7,38	25,12
49	F	4,4 %	750	53	7,37	25,40
30	F	2,4 %	758	53	7,38	25,39
61	F	5,2 %	758	55	7,39	25,53
45	N.F	2,1 %	767	54	7,38	25,19
50	N.F	2,3 %	766	55	7,39	25,05
23	N.F	1,8 %	753	52	7,38	25,39
ne: 42ans						25,44 σ = 0,40

S U J E T S N O R M A U X

ES

AGE	F.ou N.F.	Hb CO	Pression Barométrique	Sa O_2	pH	P.50
61	N.F.	0,5 %	748	53	7,40	24,92
22	N.F.	1,8 %	747	50	7,37	25,73
27	N.F.	1 %	744	50	7,38	25,20
58	N.F.	1,2 %	744	52	7,39	25,12
23	N.F.	1,1 %	744	52	7,40	25,29
27	N.F.	0 %	745	52,5	7,42	25,25
27	N.F.	0 %	740	50	7,36	25,19
31	N.F.	0 %	740	52	7,42	25,25
22	N.F.	0,5 %	755	51	7,40	25,60
47	N.F.	0,6 %	756	51	7,37	25,70
enne : 34,5 ans						25,33 σ = 0,27

B) COMMENTAIRES

Ces tableaux nous permettent un certain nombre de commentaires.

1) Etude de l'âge :

Les sujets du sexe masculin ont une moyenne d'âge de 42 ans, les limites allant de 65 à 23 ans.

Chez les femmes, la moyenne d'âge est de 34 ans et 6 mois, les extrêmes allant de 61 à 22 ans.

Il nous semble que ces deux séries sont comparables par l'âge ; étant donné la répartition non gaussienne, nous n'avons pas pu faire de comparaison statistique.

2) Etude de la réserve alcaline :

La moyenne du Ph après tonométrie a été trouvée égale à 7,39 avec des chiffres extrêmes à 7,36 et 7,43. Nous pouvons donc penser que la tonométrie rapide, grâce à la microméthode, apporte un avantage en ne modifiant pas la réserve alcaline.

3) Etude de la P 50 après correction de l'Hb CO :

Chez les hommes, au nombre de 15, la moyenne obtenue pour la P 50 est égale à 25,44 et le σ à 0,40.

Chez les femmes, (10), la moyenne a été de 25,33 avec un σ de 0,27.

La répartition étant grossièrement gaussienne, nous avons pu pratiquer une étude statistique. Le T de STUDENT était de 0,87.

La différence n'est donc en aucun cas significative.

4) Comparaison avec les chiffres habituels :

Les chiffres que nous avons obtenus sont un peu plus bas que ceux signalés habituellement dans la littérature.

Nous pensons, comme JOLY (32), qui reprend les travaux de CONSEILLER (16), que la lecture des saturations par l'O S M 1 donne des chiffres légèrement plus élevés que par la méthode de VAN SLYKE, dans la partie moyenne de la droite.

Nous avons d'ailleurs vérifié cette hypothèse grâce au Co-oxymeter donnant l'Hb O_2 , et en calculant la saturation à partir de Hb O_2 et de Hb CO, suivant la formule $\frac{\text{Hb } O_2}{(100-\text{Hb CO})}$.

C'est ainsi que nous avons trouvé une différence de saturation de 2 % supérieure pour l'O S M 1.

Pour une saturation à 50 % à l'O S M 1, donnant une P 50 de 25,44, on obtiendrait avec le CO-oxymeter une saturation à 48 % soit une P 50 de 26,21.

5) Comparaison suivant le sexe :

La comparaison statistique sur 15 hommes et 10 femmes ne montre pas de différence significative contrairement à ce qui avait été signalé par ARTURSON et ROBERT (1).

Cependant, un travail récent de SINET, AZOULAY et BLAYO (55) note l'absence de différence significative suivant les sexes.

En reprenant la même méthode que ces auteurs, nous avons comparé le taux d'hémoglobine dans ces deux séries.

La méthode de dosage d'hémoglobine a été réalisée par la méthode de DRABKIN et non par le CO-oxymeter, dont les résultats nous semblent dénués de rigueur.

Comme SINET et Coll. (55) nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le taux d'hémoglobine des deux séries.

6) Comparaison entre les fumeurs et les non fumeurs :

Nous avons regroupé les 10 femmes qui ne fumaient pas et les 3 sujets du sexe masculin non fumeurs, en les séparant des 12 fumaurs. Il s'agissait de sujets fumant entre 10 et 20 cigarettes par jour, inhalant la fumée, c'est-à-dire des fumeurs moyens.

Le dosage d'Hb CO a montré les chiffres suivants :

- chez les fumeurs au nombre de 12, la moyenne a été de 4,42 % d'Hb CO, avec un σ de 1,21 ce qui est conforme aux chiffres trouvés dans la littérature.
- par contre, chez les non fumeurs, au nombre de 13, la moyenne a été de 1,02 avec un σ de 0,79.

On le sait depuis longtemps, chez les sujets normaux, il existe différentes causes en dehors du tabac, qui entraînent la présence d'Hb CO dans le sang. Il se trouvait que les sujets ayant le plus d'Hb CO étaient les sujets utilisant le plus leur voiture. Ceci est peut-être une explication ?

Il nous a paru intéressant de calculer la P 50 in vivo, en tenant compte de l'existence de l'Hb CO, qui comme on l'a vu, diminue l'affinité.

Cette correction s'est faite simplement en effaçant la correction faite au début, c'est-à-dire en multipliant Hb CO par 0,28 et en le soustrayant de la P 50 in vitro.

Dans ces conditions, la moyenne chez les fumeurs pour la P 50 a été de 24,29 avec un σ de 0,60 ; pour les non fumeurs, de 25,02, avec un σ de 0,33.

La comparaison statistique a montré un T = 3,55. Dans ces conditions, la différence était très significative ($p < 0,01$) encore qu'elle soit malgré tout minime chez les fumeurs moyens. D'autre part, les résultats chez les sujets non fumeurs, étaient beaucoup plus groupés.

L'hypothèse avancée dans quelques travaux de la littérature donnerait à penser que cette différence est due à une diminution du 2-3 D.P.G. chez le fumeur de cigarettes.

C) CONCLUSION DE L'ETUDE DES SUJETS NORMAUX

La technique employée explique les chiffres moyens un peu bas que nous avons trouvés chez le sujet normal.

Nous noterons aussi que le sexe des sujets testés ne semble pas entrer en ligne de compte pour l'établissement de normes.

Enfin, la correction due à la présence d'Hb CO par la formule de ROUGHTON nous semble particulièrement valable. Il n'existe pas, en effet, de différence significative pour la P 50 in vitro après correction de l'Hb CO.

Dans ces conditions, on peut considérer qu'avec notre technique :

1) In vitro, après élimination de l'effet dû à l'Hb CO, la moyenne peut être fixée à 25,40 avec un σ maximum de 0,40.

Les normes, quel que soit le sexe chez l'adulte, seront comprises entre 24,6 et 26,2 TORR pour une saturation à 50 %.

2) In vivo, compte tenu de l'existence quasi-constante d'un pourcentage d'Hb CO dans le sang des sujets non fumeurs, il nous semble important de définir des normes un peu différentes.

Pour cela, nous avons pris la série des non fumeurs : la moyenne est alors égale à 25,02 TORR avec un écart type de 0,33, soit des normes comprises avec 2 σ en plus ou en moins entre 25,68 et 24,36.

II) LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES

Il s'agissait de 9 sujets, 8 hommes et 1 femme dont l'âge moyen était de 57 ans. Comme pour les sujets normaux, nous avons résumé nos résultats en tableaux.

Les trois premières colonnes indiquent respectivement les valeurs des gaz du sang artériels.

- Sa O_2
- P CO_2
- Ph.

La quatrième colonne, la quantité d'Hb CO. Les trois colonnes suivantes les chiffres dont nous nous sommes servis pour la tonométrie ; pression barométrique, Ph, saturation. Dans la huitième colonne se trouve le diagnostic.

Les trois dernières colonnes donnent respectivement la P 50 in vitro, la P 50 in vivo, en tenant compte du Ph et de la PCO_2 artériels, corrigés suivant la formule donnée par GARBY, que nous avons déjà citée, et enfin, la P 50 obtenue en retranchant la correction à apporter suivant le pourcentage d'Hb CO, comme nous l'avons fait pour les sujets normaux.

Ces tableaux sont au nombre de trois.

Le premier donne les chiffres obtenus à l'entrée des sujets, le second les chiffres obtenus entre la 12e et la 72e heure et le troisième, ceux obtenus après trois jours au moins.

S U J E T S A U P R E M I E R J O U R

	GAZ DU SANG ARTERIELS					APRES TONOMETRIE					
	Sa O_2%	P CO_2 mmHg	pH	Hb CO%	P.Baro. mmHg	pH	Sa O_2%	Diagnostic	P O_2 SO in vivo TORR	P O_2 SO in vivo TORR	P O_2 SO in vivo TORR après correction Hb CO
1) BAR.	71 %	52	7,33	3	753	7,38	48	B.C	27,29	29,14	28,30
2) BUM.	60	57	7,27	4	750	7,32	49	B.C	26,20	29,46	28,30
3) DOC.	70	53	7,33	3,6	773	7,44	53	Asthme	27,49	28,37	28,36
4) PRO.	81	48	7,35	1,8	754	7,34	45	B.C.	27,32	28,62	28,12
5) BOD.	54	66	7,28	1,2	745	7,45	43	Asthme	30,19	33,80	33,46
6) PRA	70	46	7,40	2,6	748	7,44	46	B.C	29,18	29,31	28,58
7) DAN.	75	65	7,38	2,6	745	7,49	53	B.C.	27,27	28,21	27,48
8) GAU.	80	41	7,38	2,4	751	7,42	52	Asthme	26,32	26,76	26,09
9) GUI.	71	26	7,40	3	766	7,35	46	Restric tif	27,12	26,76	28,94
Moyennes	70%	50	7,35	2,69					27,60	29,05	28,30

σ = 0,66

A) ETUDE DES RESULTATS DU PREMIER JOUR :

Ce tableau appelle un certain nombre d'observations.

1) Tout d'abord, il s'agissait d'insuffisants respiratoires certains et chroniques, dont la mauvaise saturation était tolérée depuis longtemps. La saturation moyenne était de 70 % allant de 54 % à 81 %.

La PCO_2 était en moyenne à 50 TORR, mais un des malades, un peu différent des autres, présentait une hypocapnie, d'ailleurs bien compensée du fait d'un syndrome restrictif ancien.

Si l'on fait abstraction de ce malade, la moyenne était de 53,5 TORR.

Le Ph moyen était de 7,35 et si l'on fait abstraction du dernier cas, il était de 7,34.

Il s'agissait donc d'insuffisants respiratoires dont l'acidose était plus ou moins bien compensée par une augmentation de la réserve alcaline, comme le montre le Ph obtenu après tonométrie.

2) Nous avons été surpris de trouver chez un certain nombre de ces sujets des taux anormalement élevés d'Hb CO alors que nous savions parfaitement qu'ils n'avaient pas fumé.

Ces taux allaient de 1,2 % chiffre sub-normal, à 4 %, soit une moyenne de 2,69 %, la répartition à peu près gaussienne nous ayant permis de calculer le σ qui était égal à 0,86.

Lorsque l'on compare ce chiffre avec l'Hb CO trouvé chez les non-fumeurs normaux, on trouve un T de Student égal à 4,51, soit un $p < 0,01$; la différence est donc très significative.

La comparaison avec les fumeurs donne un T = 3,46, là encore, la différence est très significative.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, d'explication satisfaisante à ce phénomène, cependant pour notre part, chez 4 prématurés porteurs de membranes hyalines, nous avons retrouvé les taux suivants :
3,4 %, 3,6 %, 3,8 % et 4,2 % d'Hb CO.

Il nous semble que ce phénomène est intéressant à connaître car il va influer sur l'affinité.

L'existence de cet Hb CO ne semble pas lié directement à la désaturation non plus qu'à la P CO_2 ou au Ph.

3) Etude de la P 50 in vitro

La moyenne a été de 27,6 TORR, soit nettement supérieure au chiffre que nous avions trouvé chez les sujets normaux.

Dans deux cas seulement, ils étaient à la limite supérieure de la normale, une fois 26,32 et une fois, 26,20. Il nous semble donc que même après correction du Ph, dont les modifications après tonométrie sont dues à la réserve alcaline, l'hypoxie joue un rôle particulier dans l'augmentation de l'affinité de l'Hb pour O_2.

4) Etude de la P 50 in vivo :

Si la notion d'affinité in vitro, de l'Hb pour l'oxygène a été particulièrement étudiée par l'intermédiaire de la P 50, BURSEAUX et Coll (11) ont montré que la correction de l'effet BOHR ne rendait pas compte de ce qui se passait réellement in vivo.

a) Influence du Ph et de la PCO_2

Il nous a donc semblé particulièrement intéressant de suivre leur cheminement intellectuel, et de rétablir l'étude de l'affinité en tenant compte au contraire de l'effet BOHR.

Au cours des insuffisances respiratoires chroniques, ces auteurs font remarquer que l'acidose respiratoire aiguë entraîne des chiffres normaux de la P 50 corrigée à 7,40 de Ph alors qu'in vivo cette P 50 est très élevée.

A l'inverse, au cours de l'insuffisance respiratoire chronique avec acidose importante, si la P 50 in vitro était basse, in vivo, les chiffres un peu supérieurs à la normale étaient cependant beaucoup moins élevés.

Méthode de calcul :

Nous avons employé la méthode de GARBY déjà citée au lieu de la formule de DILL, formule qui permet de dissocier l'action du Ph de l'action de la PCO_2.

Partant de la P 50 in vitro transformée en logarithmes décimaux, nous avons rajouté l'effet BOHR dans l'affinité.

Lorsque le sujet était en acidose et en hypercapnie, au lieu de retrancher du chiffre de base nous avons ajouté les corrections

- pour le Ph : $\triangle PO_2 = +0,35 \times \triangle Ph$
- pour la P CO_2 : $\triangle PO_2 = + 0,15 \times \dfrac{\triangle \log P\,CO_2 \times \log PCO_2}{Ph}$

A l'inverse, en cas d'alcalose, et d'hypocapnie, les différences étaient à retrancher.

De cette façon, nous pensons pouvoir avoir une idée relativement approximative de l'affinité in vivo, de l'Hb pour l'O_2.

b) <u>Influence d'Hb CO</u> :

Comme nous l'avons vu, sans pouvoir l'expliquer, il existe chez les insuffisants respiratoires un pourcentage non négligeable d'Hb CO, dont nous ne connaissons pas l'origine et qui n'est pas dû à l'inhalation de fumée de cigarettes.

Il nous a semblé important d'en tenir compte pour connaître l'affinité réelle de l'Hb pour l'O_2, in vivo. Nous avons procédé de la même façon que pour les sujets normaux, en multipliant selon la formule de ROUGHTON : Hb CO x 0,28 et, cette fois-ci, en soustrayant le chiffre trouvé de la PO_2 déjà corrigée, en tenant compte du Ph et de la P CO_2, c'est pourquoi la dernière colonne de notre tableau tient compte à la fois de la correction du Ph, de la P CO_2 et d'Hb CO.

c) Résultats de la P 50 in vivo :

- Lorsqu'on ne corrige pas l'effet BOHR, l'acidose et l'hypercapnie dont sont atteints huit de nos malades sur neuf, devraient encore entraîner une augmentation de l'affinité.

En effet, sauf pour le dernier cas où l'existence de l'hypocapnie a amené à faire une correction négative, pour les autres cas, la P 50 s'est élevée. La moyenne trouvée a été de 29,5 TORR.

- Il nous semble indispensable de tenir compte de l'effet de l'Hb CO sur l'affinité pour avoir une vue exacte de cette dernière in vivo.

La présence d'Hb CO en quantité plus ou moins importante fait augmenter l'affinité.

Après correction de tous les facteurs, la moyenne pour une saturation de 50 % a été de 28,3 TORR. Il s'agit d'un chiffre qui est nettement supérieur à la moyenne définie chez les sujets normaux in vivo, en tenant compte des traces d'Hb CO possible, puisque ces limites sont comprises pour deux σ en plus ou en moins entre 25,68 et 24,36.

	GAZ DU SANG ARTERIEL					APRES TONOMETRIE					
	Sa O_2 %	P CO_2 mmHg	pH	hcO3	P BARO mmHg	pH	Sa O_2 %	Agressif	P O_2 50 in vitro TORR	P O_2 50 in vivo TORR	P O2 50 in vivo TORR après correc. BE
1) BAR.	92	51	7,36	3	764	7,38	52	B.C.	23,76	26,31	25,97
2) BOH	95	50	7,34	3	752	7,37	57	B.C.	23,64	25,00	24,16
3) BOC.	96	56	7,33	3	760	7,42	58	Asthme	24,09	27,93	27,09
4) PRO.	85	41	7,38	1,8	760	7,38	54	B.C.	24,89	25,31	24,81
5) BOD.	94	59	7,36	2	740	7,47	59	Asthme	24,19	25,33	24,77
6) PRA.	90	44	7,37	1	762	7,40	56	B.C.	24,16	24,83	24,55
7) DAN.	87	50	7,42	2,5	745	7,46	54	B.C.	26,19	25,94	25,24
8) GAU.	93	45	7,41	3,2	763	7,45	56	Asthme	26,04	25,93	25,03
9) FAU.	92	25	7,40	2,5	766	7,35	47	Restrictif	27,38	27,00	26,30
Moyennes	91	47	7,37	2,44					25,37	26,01	25,32

B) ETUDE DES RESULTATS ENTRE LA 12e et la 72e Heure :

Comme nous l'avons dit,déjà, nous avons entrepris, suivant les mêmes critères, une étude sur l'affinité de l'Hb pour l'O_2 chez ces sujets entre la 12e et la 72e heure, alors que le traitement que nous avons indiqué plus haut avait été mis en oeuvre.

1) Etude des gaz du sang artériels :

La saturation moyenne était de 91 % , la P CO_2 moyenne de 47 TORR, et le Ph de 7,37.

Si l'on excepte le malade hypocapnique, la moyenne était de 49,75 TORR pour la PCO2 etle Ph restait inchangé à 7,37.

2) Etude de l'Hb CO :

La moyenne trouvée a été de 2,44 %, peu différente de la moyenne à l'entrée, ce qui est peu étonnant si l'on se rappelle la persistance de l'Hb CO dans le sang.

3) Etude de la P 50 in vitro :

La moyenne a été de 25,37 TORR donc moins élevée, chez ces sujets dont la saturation était remontée, qu'à leur entrée.

Il est à remarquer une grande dispersion des chiffres obtenus puisqu'à cette période nous trouvons un chiffre qui atteint 27,38, mais par contre, des chiffres plus bas que les normes habituelles 23,64, 24,16 et 24,19.

L'explication de ce phénomène semble difficile à donner.

Cependant on peut émettre l'hypothèse que la polyglobulie primitive persistant, l'extraction d'oxygène du sang veineux est moins importante que chez le sujet normal, la saturation artérielle étant par contre pratiquement normale ;

Il est possible que la désoxyhémoglobine du sang veineux soit moins importante que chez le sujet normal, d'où une diminution du 2-3 DPG dont on sait les variations relativement rapides.

4) Etude de la P 50 in vivo :

l'étude de l'affinité en fonction du Ph et de la P CO_2 artériels montre, par contre, une moyenne de 26 TORR, chiffre encore un peu élevé, bien que la dispersion soit moins importante.

Après la dernière correction de l'Hb CO, la moyenne se retrouve à 25,32 TORR, chiffre qui se situe à la partie supérieure de la normale de la P 50 in vivo des sujets témoins.

En Conclusion :

Le laps de temps allant de la 12e à la 72e heure peut expliquer que pour certains sujets l'affinité reste encore élevée, néanmoins, la moyenne de 25,32 montre que la correction est rapide lorsque l'hypoxémie a été corrigée.

S U J E T S A P R E S L E 3ème J O U R

	GAZ DU SANG ARTERIEL				P. Barométrique mmHg	APRES [illegible]					
	Sa O_2%	P CO_2 mmHg	pH			pH	Sa O_2 %	Diagnostic	P O_2 50, in vitro TORR	P O_2 50 in vivo TORR	P O_2 50 en [illegible] TORR
1)BAR.	90	44	7,36	2,6	749	7,40	55	B.C.	24,75	25,64	[illegible]
2)BOR.	87	41	7,37	3	763	7,38	54	B.C.	25,30	25,94	[illegible]
3)DOC.	90	41	7,37	2,2	757	7,38	54	Asthme	24,90	25,53	24,91
4)PRO.	92	41	7,39	1,6	733	7,42	53	B.C.	25,07	25,29	24,84
5)GUD.	96	38	7,41	1	758	7,42	56	Asthme	24,67	24,43	24,15
6)PRA.	94	44	7,39	1	760	7,43	54	B.C.	25,70	25,99	25,71
7)DAN.	92	40	7,41	2,5	762	7,40	54	B.C.	25,55	25,34	24,64
8)GAU.	95	40	7,39	2,4	735	7,39	52	Asthme	25,13	25,33	24,66
9)GUI.	98	26	7,41	2	757	7,34	51	Restric tif	25,15	24,64	24,08
Moyennes	92,72	39,69	7,39	2					25,14	25,35	24,78

C) ETUDE DES RESULTATS CHEZ LES SUJETS APRES LE 3e JOUR

1) Etude des gaz du sang artériels :

L'étude des gaz du sang artériels indique que la moyenne de la saturation est de 92,7 %.

Le chiffre de la P CO_2 est égal à 39,7 TORR globalement ou de 41,4 TORR si l'on excepte le sujet ayant une P CO_2 basse.

La moyenne du Ph est à 7,39. Il s'agit donc de sujets qui sont pratiquement normalisés.

2) Etude de l'Hb CO :

La moyenne est égale à 2 % légèrement supérieure à la moyenne des sujets normaux, non fumeurs, mais d'une façon habituelle l'Hb CO a diminué en même temps que les gaz du sang se normalisaient.

3) Etude de la P 50 in vitro :

Tous les chiffres trouvés s'inscrivent dans les normes. La moyenne est de 25,14 TORR, avec un σ à 0,34. Il n'y a pas de différence significative avec ce que l'on trouve chez les sujets normaux.

4) Etude de la P 50 in vivo :

- La correction due au Ph et à la P CO_2 artériels, n'entraîne pas de modification importante étant donné le retour à la normale de ces derniers paramètres.

- Après correction d'Hb CO, la moyenne est égale à 24,78, s'inscrivant donc dans les normes que nous avions trouvées ; néanmoins, un sujet est légèrement au-dessus : 25,71, et deux autres ont des chiffres légèrement inférieurs respectivement : 24,08 et 24,15.

Néanmoins, dans l'ensemble, on peut dire qu'après le 3e jour on observe un retour à la normale de l'affinité de l'Hb à l'O_2.

On peut, sans grand risque, en conclure que le taux de 2-3 DPG intra-érythrocytaire est redevenu normal. En effet, il n'y a pas eu de modification de l'hématocrite durant ce laps de temps relativement court, qui aurait pu influencer la P 50. Depuis les travaux de LENFANT (38), on sait que l'affinité est influencée par le taux de l'hématocrite.

Conclusions :

L'étude suivie de ces 9 sujets, nous permet un certain nombre de remarques.

Il semble bien que l'hypoxémie chronique entraîne des modifications de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 dans un sens négatif, puiqu'on trouve une augmentation de la P 50 in vitro liée certainement à une augmentation du 2-3 DPG.

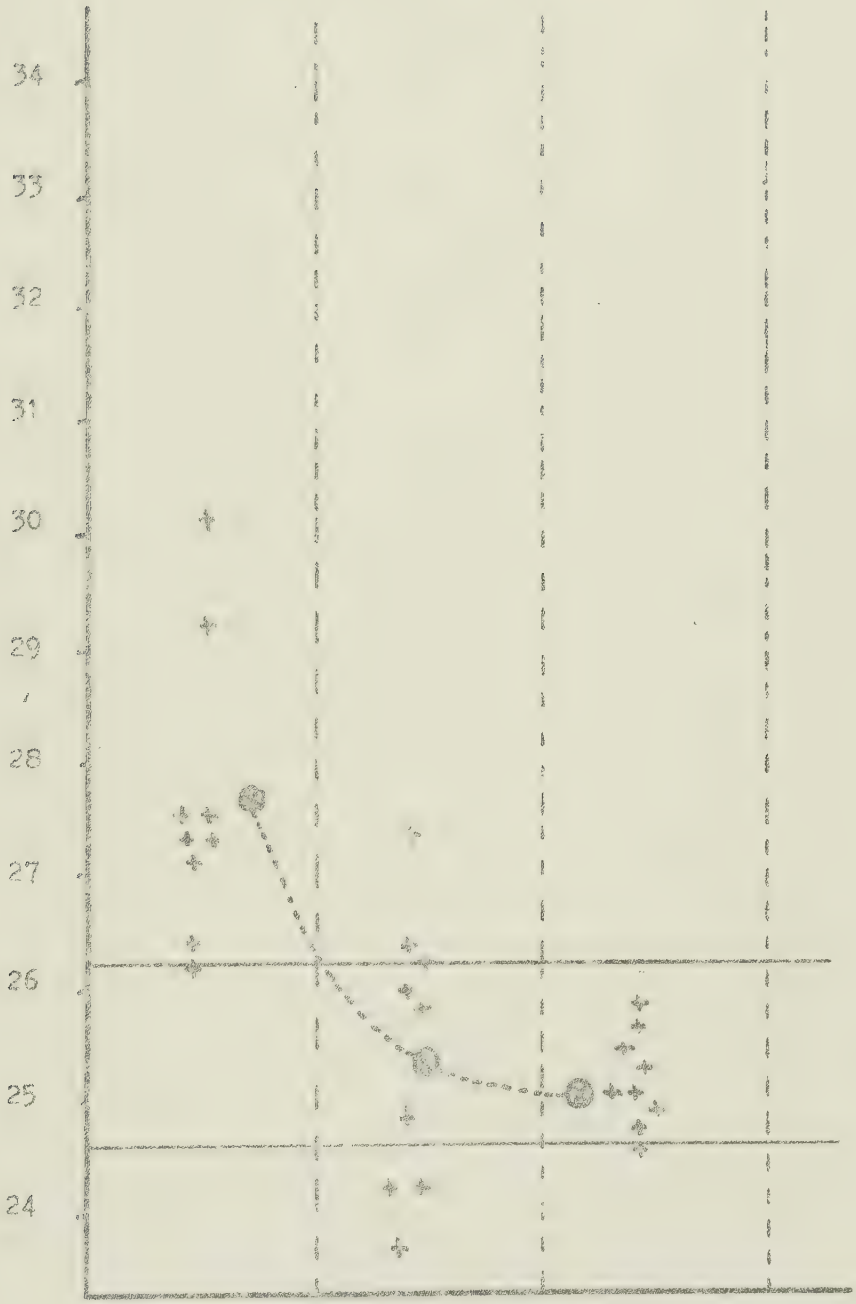
Lorsqu'après correction, on étudie l'affinité réelle, in vivo, on s'aperçoit que cette tendance s'accentue les chiffres obtenus étant encore plus élevés. Ces résultats suggèrent que l'hypoxémie à elle seule joue un rôle que l'on peut dissocier de celui de l'équilibre acido-basique.

Enfin, l'existence d'un pourcentage non négligeable d'Hb CO reste pour nous mystérieuse quant à son explication. Jouant, en sens inverse, c'est-à-dire en augmentant l'affinité, elle ramène la P 50 in vivo à des chiffres un peu plus bas de presque 3 mmHg.

En définitive, en tenant compte de toutes les corrections, nous avons trouvé une augmentation de la P 50 chez les sujets hypoxémiques chroniques.

Cette augmentation de la P 50 qui correspond à une diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O_2, au niveau des tissus, tout au moins, joue, comme nous l'avons vu dans la littérature, un rôle bénéfique dans le relargage de l'O_2.

La poursuite de ces examens au cours de l'évolution nous a montré que la P 50 revenait progressivement à un chiffre normal lorsque l'on corrigeait l'hypoxémie et qu'après le 3e jour les chiffres trouvés étaient normaux dans l'ensemble à part quelques exceptions peu importantes.



Moyennes	(pH 7,32	(pH 7,37	(pH 7,39
	(SO_2 70	(SO_2 91	(SO_2 92,7

TABLEAU I récapitulant les résultats in vitro
(en pointillés : courbe d'évolution des moyennes)

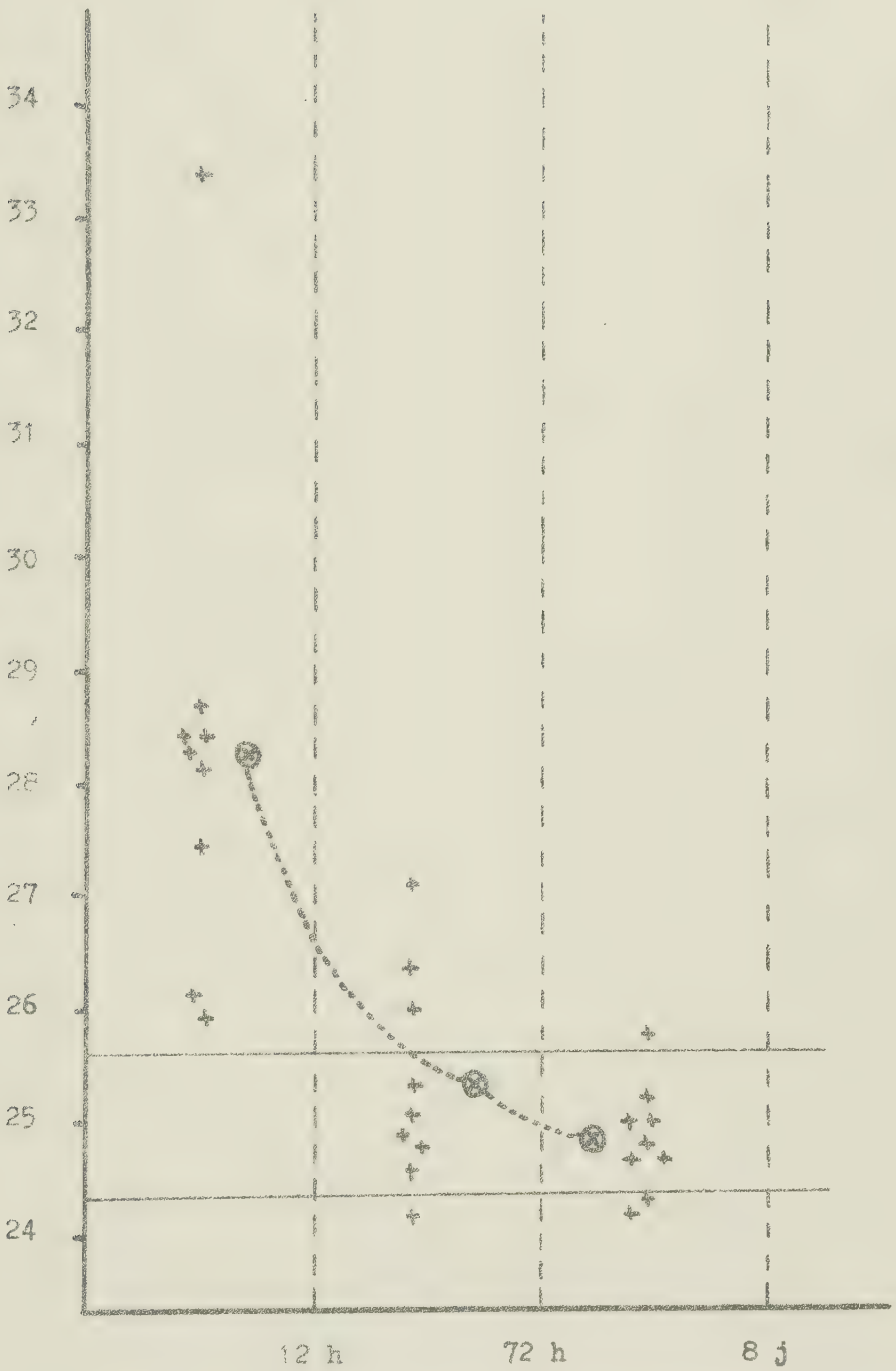


TABLEAU II récapitulant les résultats in vivo
après correction de l'Hb CO

(en pointillés : courbe d'évolution des moyennes)

COMMENTAIRES DES TABLEAUX

Le tableau I montre les chiffres obtenus le premier jour, entre 12 et 72 heures, et après le 3e jour.

Le calcul des moyennes permet de voir que la P 50 baisse suivant une exponentielle.

Cependant, dans la colonne allant de la 12e à la 72e heure, on notera l'existence de chiffres plus bas, comme nous l'avons déjà dit. Il s'agit donc là d'une période de transition et tout va rentrer dans l'ordre au bout de 3 jours.

Le tableau II : in vivo, on retrouve le même phénomène, en particulier, la dispersion entre la 12e et la 72e heure avec une P 50 un peu plus élevée, par contre, après le 3e jour, les chiffres sont pratiquement normaux.

SUJETS SOUS OXYGENE CONTINU

	GAZ DU SANG ARTERIELS					AIRES TONOMETRIE						
	Sa O_2%	P CO_2 mmHg	pH	Hb CO %	P.Baro. mmHg	pH	Sa O_2 %	Diagnostic	P O_2 50 cm in Glass TORR	P O_2 50 cm vivo TORR	P O_2 50 cm vivo TORR après CO
1) BOR.	88	44	7,35	1,6	757	7,40	58	B.C.	23,31	24,3	23,90
2) BAL.	96	55	7,34	0	745	7,38	55	Asthme	23,55	25	25
3) LAM.	94	58	7,34	2,2	752	7,38	55	B.C.	24,35	25,90	25,28
4) SIM.	98	58	7,33	1	756	7,38	57	B.C	23,47	25,16	24,88
5) GRO.	90	49	7,33	0	762	7,37	56	B.C	23,58	25,12	25,12
6) JEH.	90	50	7,36	2,2	745	7,44	58	Asthme	24,19	24,98	24,36
7) MAR.	91	60	7,35	2	755	7,46	61	B.C.	23,76	25,31	24,75
8) BEL.	95	48	7,35	2	745	7,41	56	Asthme	24,29	25,44	24,88
9) TAI.	90	50	7,38	1,6	762	7,46	60	B.C.	24,50	25,09	24,64
10) LOB.	97	52	7,40	1,4	762	7,47	59	Asthme	24,78	25	24,61
Moyennes	92,7	52,4	7,35	1,4					23,89	25,15	24,74
				σ=0,83					σ=0,44	σ=0,41	σ=0,40

III) INSUFFISANTS RESPIRATOIRES SOUS OXYGENE CONTINU

Comme nous l'avons dit, il s'agissait d'insuffisants respiratoires chroniques depuis plusieurs semaines sous oxygène continu, à un débit variant de 1,5 l à 3 l / mn, administré par lunettes au moins 18 heures par jour, suivant la technique décrite par FINLEY (Colloque d'Amiens 1973 non publié).

L'étude du tableau montre qu'il s'agissait de sujets dont le sang artériel était saturé d'une façon satisfaisante (moyenne de la Sa O_2 = 92,7 %) mais dont la P CO_2 était élevée, (moyenne de la P CO_2 = 54,2 TORR), dont l'acidose ventilatoire était plus ou moins bien compensée (en moyenne 7,35 de Ph). Le taux d'Hb CO était en moyenne à 1,4 % (maximum à 2,2 %) donc peu différente de la moyenne trouvée chez les sujets normaux non fumeurs. Ce chiffre suggère que les pourcentages plus élevés observés dans la première série sont liés à la désaturation.

1) Etude de la P 50 in vitro :

La moyenne de la P 50 est égale à 23,89 TORR, avec un σ égal à 0,44.

Chez tous ces sujets, sauf un seul, la P 50 in vitro était donc au-dessus de la normale. La comparaison par le T de Student montre une différence hautement significative entre la P 50 des sujets normaux et la P 50 des sujets sous oxygène continu, mais atteints d'acidose ventilatoire chronique.

On peut en conclure que le taux du 2-3 DPG est abaissé, ceci est en conformité avec les travaux d'ASTRUP (4) et de BURSEAUX et POYARD (12).

2) Etude de la P 50 in vivo :

Par contre, le rétablissement de l'effet BOHR dû à l'acidose et à l'hypercapnie d'une part, et la correction d'Hb CO associée, montrent que la moyenne est égale à 24,74 avec un σ à 0,40.

Tous les sujets s'inscrivent dans les limites normales de 24,36 à 25,68 que nous avions définies pour les sujets normaux, sauf un malade chez lequel l'affinité globale est diminuée (P 50 = 23,90).

Le T de STUDENT est égal à 1,75, la différence n'est donc pas significative.

En conclusion :

Cette série nous semble intéressante ; en effet, alors qu'in vitro la différence est significative et liée à la diminution du 2 - 3 DPG, in vivo, après rétablissement de l'effet BOHR, les chiffres sont redevenus normaux.

Cette distinction suggère donc, comme l'a fait ASTRUP (4), que l'acidose ou l'alcalose ventilatoire influe sur l'affinité de l'Hb, en deux temps.

Un premier temps immédiat, l'effet BOHR, qui augmente l'affinité, déplaçant la courbe vers la droite. Dans le deuxième temps, la baisse du 2-3 DPG corrige dans les 12 heures ce phénomène dans le sens inverse ; ces deux phénomènes contraires, aboutissent à un équilibre de l'affinité qui redevient normale.

C O N C L U S I O N S

L'étude de l'affinité de l'hémoglobine par la P 50 semble être une méthode applicable facilement en clinique.

La technique que nous avons employée : une tonométrie avec un seul gaz dont la $P\,CO_2$ est voisine de la $P\,CO_2$ normale, et la $P\,O_2$ voisine de la P 50 du sujet normal.

La microtonométrie, réduisant le temps nécessaire empêche la destruction de la réserve alcaline. Il nous semble donc que cette technique simplifiée est valable en pratique courante.

1) Correction suivant le Ph et la $P\,CO_2$

En préférant dissocier l'action des deux éléments, pour notre part, nous avons appliqué les corrections séparées, dues aux travaux de GARBY et ROBERT (25).

Cette dissociation, compte tenu de la $P\,CO_2$ normale du gaz de tonométrie, nous a permis d'appliquer une correction un peu différente de la formule de DILL, k étant de 0,35 pour une saturation de 50 % et non de 0,48.

Dans ces conditions, les chiffres que nous avons trouvés ne sont guère différents de ceux décrits dans la littérature, si l'on fait abstraction toutefois des chiffres relativement plus bas trouvés chez les sujets normaux, et dus sans doute au matériel que nous avons employé pour l'étude de la saturation.

Ces chiffres plus bas avaient déjà été signalés par CONSEILLER (16) et JOLY (38). Néanmoins, comme notre étude a été faite avec le même matériel pour tous les sujets, il nous semble que la critique que l'on peut faire à notre méthode perd un peu de son importance. De toute façon, la dispersion très peu importante observée chez les sujets normaux, suggère que cette technique donne des résultats satisfaisants.

2) Influence de l'Hb CO

Il est bien évident que le calcul de la P 50 in vitro chez le sujet normal doit être corrigé chez les fumeurs mais également chez les sujets non fumeurs, puisque nous avons trouvé un pourcentage peu important certes, mais non négligeable d'Hb CO chez les sujets normaux non fumeurs.

La formule de ROUGHTON nous permet, semble-t-il, de corriger les modifications entraînées par la présence d'Hb CO, comme le suggèrent les résultats voisins obtenus, chez les sujets normaux fumeurs et non fumeurs.

Chez les insuffisants respiratoires chroniques dont la désaturation n'était pas corrigée, l'existence d'un pourcentage d'Hb CO, en moyenne significativement plus élevé que chez le sujet normal, mais inférieur aux fumeurs de cigarettes, est un phénomène dont nous nous expliquons mal l'origine, mais qui semble certain.

Dans ces conditions, chez l'insuffisant respiratoire non fumeur, il nous semble important de tenir compte de ce phénomène et donc de corriger les chiffres obtenus.

3) Influence de l'hypoxémie :

Chez les insuffisants respiratoires, les résultats que nous avons obtenus, suggèrent qu'elle entraîne à elle seule une augmentation de la P 50, c'est-à-dire une diminution de l'affinité, en dehors de l'influence du Ph et de la P CO_2.

La resaturation entraîne après 3 jours une disparition de ce phénomène, l'affinité redevenant normale.

Mais comme BURSEAUX (18), nous avons cherché à définir une P 50 in vivo, c'est-à-dire tenant compte de l'effet BOHR, et de la présence d'Hb CO.

Dans ces conditions, en moyenne, chez les sujets l'augmentation de l'affinité s'accentue encore par rapport à ce que l'on trouve in vitro. Ce phénomène nous semble intéressant à signaler si l'on admet que le déplacement de la courbe de dissociation vers la droite favorise le relargage de l'O_2, tout au moins lorsque la désaturation n'est pas trop importante (POYART).

In vivo, comme in vitro, au 3e jour, après resaturation, les chiffres trouvés sont pratiquement normaux.

4) Etude de l'influence du Ph et de la P CO_2

La série de 10 malades sous oxygène continu, c'est-à-dire après élimination de l'influence due à l'hypoxémie, mais en hypercapnie et en acidose légères, nous a montré comme cela avait déjà été décrit dans la littérature que ces facteurs influençaient l'affinité et déplaçaient la courbe de dissociation vers la gauche in vitro.

Mais cet effet rémanent du Ph s'oppose à peu près exactement à l'effet BOHR immédiat déplaçant, lui, la courbe de dissociation vers la droite, si bien que les sujets atteints d'acidose ventilatoire chronique sans hypoxémie présentent une affinité de l'Hb pour l'O_2 normale.

Mais si l'effet BOHR est immédiat, comme nous l'avons vu, l'effet rémanent du Ph diminuant le 2-3 DPG, est beaucoup plus long à se manifester.

Cette notion nous semble avoir des implications cliniques. La correction brutale de l'effet BOHR, outre les dangers d'alcalose que cela représente, va entraîner un déplacement exagéré de la courbe de dissociation vers la gauche, l'affinité va augmenter du fait de l'effet rémanent persistant. Il en résultera une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 qui rendra le relargage de l'O_2 aux tissus plus difficile.

On peut penser que l'emploi de respirateurs artificiels en discontinu, semble dangereux s'il ne s'accompagne pas d'une resaturation notable du sang artériel.

En effet, on risque alors de déséquilibrer un sujet en état instable qui, du fait de l'augmentation soudaine de l'affinité, ne pourra plus extraire suffisamment d'O_2 de son sang artériolaire pour le délivrer aux tissus.

Il en va de même pour les analeptiques respiratoires donnés en l'absence d'oxygène et sans contrôle des gaz du sang.

L'hyperventilation obtenue dans les deux cas peut être contrariée par les shunts si fréquemment observés au cours des broncho-pneumopathies obstructives. On obtiendra de ce fait, une disparition de l'effet BOHR et une augmentation de l'affinité non compensée par une saturation plus importante du sang artériel.

EN RESUME

Les études que nous avons pratiquées de la P 50 in vitro et mieux in vivo, suggèrent que cet examen est intéressant dans un certain nombre de cas.

Il permet de mieux comprendre les mécanismes qui régissent l'affinité de l'Hb pour l'oxygène chez les insuffisants respiratoires et les compensations qui peuvent être apportées à la désaturation du sang artériel qu'il est parfois utile de connaître.

Malgré tout nous ne pensons pas qu'il doit être systématiquement pratiqué chez la plupart des insuffisants respiratoires. Il suffit, en effet, de savoir que l'affinité est diminuée en cas de désaturation mais que cela semble être bénéfique pour l'organisme, lorsque cette désaturation n'est pas trop importante.

D'autre part, il suggère que chez les insuffisants respiratoires chroniques, une diminution brutale et incontrôlée de l'acidose ventilatoire n'est pas sans danger en l'absence d'une resaturation suffisante du sang artériel .

-:-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

I - ARTURSON (G.), GARBY (L.), ROBERT (M.) and ZAAR (B.) .
Changes in Carbon Monoxide Content of Whole Blood during gaz equilibration in the Radiometer Dissociation Curve Analyser
UPSALA J. MED. SCI. 1972, 77, 22 . 24 .

- 2 - ASTE - SALAZAR (H.) et HURTADO (A.)
The Affinity of hemoglobin for oxygen at sea-level and at high altitudes .
AMER. J. physiolog; 1944, 142, 733 . 744 .

- 3 - ASTRUP (P.)
Oxygen dissociation curves in some diseases
FÖRVARSMEDICIN 1969, 5, 199 . 204 .

- 4 - ASTRUP (P.)
Red-Cell pH and Oxygen Affinity of Hemoglobin .
NEW - ENGL. J. MED. 23 Juil. 70, 283, 202 . 204 .

- 5 - BAILLET (J.)
La respiration silencieuse tissulaire et le rôle capital d'une petite molécule, le D.P.G. (2-3 D.P.G. régulateur de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène) .
CONCOURS MEDICAL 19 Juin 1971, 93, 4689 . 4696 .

- 6 - BELLINGHAM (A. J.), DETTER (J. C.), LENFANT (C.)
Regulatory Mechanisms of Hemoglobin Oxygen Affinity in Acidosis and Alkalosis .
The JOURN. OF. CLIN. INVESTIG. 1971, 50, 700 . 706

- 7 - BENESCH (R.), BENESCH (R. E.)
The Effect of Organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin .
BIOCH. BIOPHYS. RES. COMMUN . 1967, 26, 162 . 167 .

- 8 - BERT (P.)
La Pression Barométrique .
MASSON PARIS 1878 .

- 9 - BLAYO (M. C.), CLAVIER (F.), JOUBIN (J. C.)
Méthodes actuelles de mesure de l'oxygène in vitro dans les liquides biologiques . 151 . 165 .
PROBLEMES ACTUELS DE REANIMATION
LIBRAIRIE ARNETTE PARIS 1970 .

- 10 - BURSAUX (E.), DUBOS (C.), POYART (C. F.)
Pouvoir oxyphorique et P50 du sang humain .
Bull. Physio. Path. Resp. 1979, 7, 729 . 742 .

- 11 - BURSAUX (E.), FREMINET (A.), POYART (C. F.)
The Bohr Effect, the DONNAN Equilibrium and the estimation of P50 in human whole blood .
Bull. Physio. Path. Resp. 1972, 8, 755 . 767 .

- 12 - BURSAUX (E.), POYART (C. F.)
Equilibre acido-basique et affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
Rev. du Prat. 1974, 24, 155 . 1331 . 1336 .

- 13 - BURSAUX (E.), POYART (C. F.), DUBOS (C.)
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène . Régulation normale et pathologique . 205 . 218 .
PROBLEMES ACTUELS DE REANIMATION
LIBRAIRIE ARNETTE PARIS 1970 .

- 14 - BYCYOVA (V.)
Interprétation moléculaire de la fonction respiratoire de l'hémoglobine .
NOUVEL. REV. FRANC. D'HEMATOL.
1971, II, 47 . 56 .

- 15 - CLEMENT (A.), FINCH (M. D.), LENFANT (C.)
Oxygen transport in man .
NEW. ENGL. J. MED. 24 Fév. 72, 286, 407 . 415 .

- I6 - CONSEILLER (Ch.), CLAUVEL (M.), SCHWARTZ (K.)
Mesure spectrophotométrique de la saturation oxyhémoglobinée sur micro-échantillons . Comparaison avec la méthode de Van-Slyke
. Anesth. Analg. Réan. I967, 24, 647 . 656 .

- I7 - DAVENPORT (H. W.)
A. B. C. de l'équilibre biochimique acido-basique
MASSON Edit. PARIS I970 .

- I8 - DEGARDIN (B.)
" Affinité de l'hémoglobine du sang pour l'oxygène . Sa mesure à PO2 constante .
Applications pratiques en réanimation du nouveau-né et de l'enfant
THESE PARIS I972 VEZIN Edit.

- I9 - DESFORGES (J. E.), SLAWSKY (P.)
Red-Cell 2-3 Diphosphoglycerate and intra- cellular Arterial pH in Acidosis and Alkalosis .
BLOOD Nov. 72, 40, 740 . 746 .

- 20 - DUBOS (C.), BURSAUX (E.), BURSAUX (D.), POYART (C. F.)
, Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène . Méthodes d'études
I93 . 203 .
PROBLEMES ACTUELS DE REANIMATION
LIBRAIRIE ARNETTE I970 PARIS .

- 2I - DUC (G.), ENGEL (K.), TUCHSCHMID (P.)
Effet du 2-3 D.P.G. erythrocytaire sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène dans le sang complet de l'adulte et du nouveau-né .
Schweiz. med. Wschr. II Déc. I97I, IOI, I792 . I794 .

- 22 - EDWARDS (M. J.), NOVY (M.J.), WALTERS (C. L.), METCALFE (J.)
Improved oxygen release : an adaptation of mature red-cells to hypoxia .
J. Clin. Invest. I968, 47, I85I . I857 .

- 23 - EDWARDS (M. J.), RIGAS (D.A.)
Electrolyte - labile increase of oxygen affinity during in vivo aging of hemoglobin .
J. Clin. Invest. I967, 46, I579 . I584 .

- 24 - FINCH (C.), LENFANT (C.)
Oxygen transport in man .
NEW - ENGL. J. Med. 24 Fev. 72, 286, 407 . 4I5 .

- 25 - GARBY (L.), ROBERT (M.), ZAAR (B.)
Proton and Carbamino - linked Oxygen Affinity of Normal Human Bloo
Acta - Physiol. Scand. I972, 84, 482 . 492 .

- 26 - GAUDEBOUT (C.), MERLET & BENICHOU (C.)
Pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine A circulante
Bull. Physio-Path. Resp. I974, IO, I37 . I45 .

- 27 - GAUTHIER (J. J.), ROBERT (M.)
Importance du test P50 en physio-pathologie respiratoire.
Uni. Med. Canada Fev. 73, I02, 367 . 369 .

- 28 - HAAB (P.)
Transfert de l'oxygène de l'air inspiré aux tissus.
Schweiz. Med. Wschr. II Déc. 7I, IOI, I757 . I76I .

- 29 - HAIDAS (S.), LABIE (D.), KAPLAN (J. C.)
2 - 3 Diphosphoglycerate Content and Oxygen Affinity as a Function of Red - Cell Age in Normal Individuals .
BLOOD I97I, 38, 463 . 467 .

- 30 - JOLY (J. B.)
Affinité de l'hémoglobine du sang pour l'oxygène . Applications au transport de l'oxygène .
Rev. Prat. 2I Juin I97I, XXI, 3II0 . 3I46 .

- 31 - JOLY (J. B.), BLAYO (M. C.), GAUDEBOUT (G.)
Intéret sémiologique et pronostique de la P 50 chez les nouveaux - nés de moins de 48 heures en détresse vitale.
Bull. Physio - Pathol. Resp. 1972, 8, 1323 . 1338 .

- 32 - JOLY (J . B.), DEGARDIN (B.), POCHARD (G.), BLAYO (M. C.), GAUDEBOUT (C.)
Modifications de l'affinité de l'hémoglobine du sang pour l'oxygène en chirurgie cardiaque au cours de la circulation extra-corporelle. Etude de vingt enfants opérés .
Bull. Physio - Path. Resp. 1972, 8, 743 . 754 .

- 33 - KAPLAN (J. C.)
Métabolisme érythrocytaire et transport d'oxygène .
Schweiz. Med. Wschr. II Déc. 71, 101, 1751 . 1754 .

- 34 - LABIE (D.), BYCKOVA (V.)
Détermination de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène .
Nouvel. Rev. Franç. d'Hématologie .
1971, II, 57 . 60 .

- 35 - LENFANT (C.), TORRANCE (J.), ENGLISH (E.)
Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organi phosphate levels .
J. Clin. Invest. 1968, 47, 2652 . 2656 .

- 36 - LENFANT (C.), TORRANCE (J.), FINCH (C.)
Adaptative mechanisms to hypoxia .
Proceeding of the First Internationnal Conference on Red - Cell Metabolism and Function .
Ann. Arbor. Michigan 1969 .

- 37 - LENFANT (C.), TORRANCE (J. D.), REYNEFARJE (C.)
Shift of the O2 - Hb dissociation curve at altitude : mechanis and effect .
J. Appl. Physio. 1971, 30, 625 . 631 .

- 38 - LENFANT (C.), WAYS (P.), AUCUTT (C.), CRUZ (J.)
Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O2 - Hb dissociation curve and respiratory gas transport in man .
Resp. Physiol. I969, 7, 7 - 29 .

- 39 - LONGMUIR (I. S.), CHOW (J.)
Rapid Method for determining effect of agents on oxyhemoglobin dissociation curve .
J. Appl. Physiol. I970, 28, 343 . 345 .

- 40 - MAGNAN DE BORNIER (B.), BERTRAND (A.), CALLIS (A.), VALLET (B.), THOMAS (N.), ARNAVIELHE - BONY (M.)
Evolution du taux de 2 - 3 D.P.G. erythrocytaire chez quelques insuffisants respiratoires et quelques anémiques .

- 41 - MARTI (H. R.)
Sauerstofftransport der Erythrozyten Schlussfolgerungen für Klini und Praxis .
Scheiz. Med. Wschr II Déc. 7I, IOI, 49 . I755 .

- 42 - MILLER (L. D.), OSKI (F. A.), DIACO (J. F.), SUGERMAN (H. J.), GOTTLIEB (A. J.), DAVIDSON (D.), DELIVORIA - PAPADOPOU
The Affinity of hemoglobin for oxygen ; its control and in vivo significance .
Surgery . I970, 68, I87 . I95 .

- 43 - MULHAUSEN (R. O.), ASTRUP (P.), MELLEMGAARD (K.)
Oxygen affinity and acid-base statues of human blood during expos to hypoxia and carbon monoxide .
Scand. J. Clin. Lab. Invest. I969, 22, suppl. I03, 9 . I

- 44 - PERUTZ (M. F.)
Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin .
Nature (London) I970, 228, 726 . 739 .

- 45 - POCIDALO (J. J.)

Introduction à l'étude du transport et de la mesure de l'oxygène chez l'homme . I33 . I50 .

Problèmes Actuels de Réanimation .

LIBRAIRIE ARNETTE PARIS I970 .

- 46 - RÖRTH (M.)

Dependency on acid-base status of blood of oxyhemoglobin dissociation and intra-erythrocytic 2 - 3 D.P.G.

Red - Cell Metabolism and Function . 57 . 65 .

Ed. BREWER (G. J.)

Plenum Press . NEW-YORK and LONDON . I970 .

- 47 - RÖRTH (M.)

Oxygen Affinity of hemoglobin and Red -Cell. acid-base status .

Editors ASTRUP (P.) and RÖRTH

MUNKSGAARD COPENHAGEN I97I .

- 48 - ROSA (J.)

Position actuelle du problème des hémoglobines anormales .

Nouv. Rev. Franç. d'Hématologie I97I, II, 27 . 32 .

- 49 - ROSA (J.), WAGJMAN (H.), BEUZARD (Y.)

Structure des hémoglobines normales .

Nouv. Rev. Franç. d'Hématologie I97I, II, 33 . 4.

- 50 - ROSSI-BERNATDI (L.), ROUGHTON (F. J. W.)

The specific influence of carbon dioxide and carbamate courpounds on the buffer power and Bohr effect in human hemoglobin solutions

J. Physiol. LONDON I967, I89, I . 29 .

- 5I - ROUGHTON (F. J. W.)

Transport of oxygen and carbon dioxide .

Handbook of Physioly. (Ed. W. Fenn and H. Rohn)

Section 3 Respiration . Vol. I ; p. 767 . 825 .

Amer. Phys. Soci. WASHINGTON DC I964 .

- 52 - SADOUL (P.)
Le Transport de l'oxygène p. 46 . 48 .
Physio-Pathologie Respiratoire NANCY .
(Unité de Recherches de l'INSERM)
I4e session d'E. P. U. 2I . 28. Mars I97I .

- 53 - SADOUL (P.), PESLIN (R.)
Physiologie et Physio-pathologie respiratoire .
E. M. C. Poumon ; Fasc. 6000 BIO, 5 . I964 .

- 54 - SAUNIER (C.)
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et hypoxie .
p. 62 . 69 .
Physio-pathologie Respiratoire NANCY .
(Unité de Recherches de l'INSERM)
I4e Session d'E. P. U. 2I . 28. Mars I97I .

- 55 - SINET (M.), AZOULAY (E.), BLAYO (M. C.)
Affinité du sang pour l'oxygène et 2 - 3 D.P.G. chez l'homme,
la femme et la femme enceinte .
Bull. Physio-Path. Resp. I974, IO, 4I9 . 434 .

- 56 - STREIFF (F.), HUMBERT (J. C.), STOLTZ (J. F.)
Le Transport de l'oxygène par l'hémoglobine . p. 49 . 55 .
P hysio-Pathologie Respiratoire NANCY .
(Unité de Recherches de l'INSERM)
I4e session d'E. P. U. 2I . 28 . Mars I97I .

- 57 - TORRANCE (J.), JACOBS (P.), RESTREPO (A.), ESCHBACH (J.),
LENFANT (C.), FINCH (C. A.)
L'adaptation intra-érythrocytaire à l'anémie .
New-Engl. J. Méd. 23 Juil. 70, 283, I65 . I69 .

- 58 - DE VERDIER (C. H.), GARBY (L.)
2 - 3 D.P.G. and respiratory function of hemoglobin .
Colloque C. N. R. S.
Bases moléculaires de la Pathologie .
II . I3 . Sept. I97I .
BIOCHIMIE I972, 54, 6I3 . 6I7 .

- 59 - VIGNERON (C), STREIFF (F.)
Perturbations de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène au cours des hémoglobinopathies. p. 56 . 61 .
Physio-Pathologie Respiratoire. NANCY.
(Unité de Recherches de l'INSERM)
14e Session d'E.P.U. 21 . 28 . Mars 1971.

- 60 - WEBER (R.), KLEEBERG (U.), RUHLE (K.), MATTHYS (H.)
Les déplacements, indépendamment de Ph, de la courbe de dissociation de l'O_2 avant et après hémodialyse.
Schweiz. Méd. Wschr II Déc. 71, 101, 1795 . 1798.

- 61 - DOCUMENTA GEIGY .
ACTA CLINICA nº 4
PERRET : l'insuffisance respiratoire. (en entier)

- 62 - NICE MEDICAL
Vol. 9 Juil. Août 1971 (en entier)

- 63 - LE POUMON ET LE COEUR
VIGOT Editeur. PARIS.
XXVII. N°7 1971.
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène .
Transport de l'oxygène .

-:-:-:-:-:-:-